

Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina

**Infecciones por Virus Respiratorios
en Pacientes Portadores de un
Trasplante de Órgano Sólido**

Tesis Doctoral

Francisco López Medrano

Res. FM 25.751

Director de Tesis: JM Aguado García

Madrid, 2006



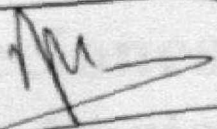
Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de ~~SABREVALENTE~~ CUM LAUDE

Madrid,

POR UNANIMIDAD

Feis de Abril de 2006.

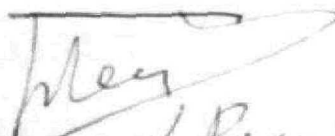
Presidente



Francisco Arnalich

Vocal 2º

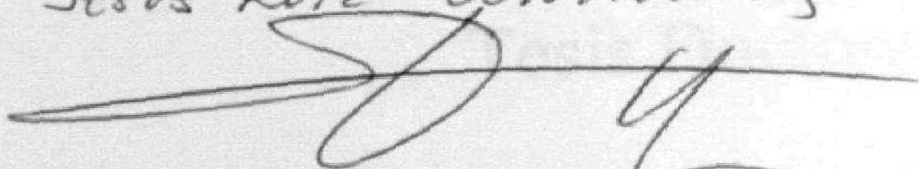
Vocal 1º



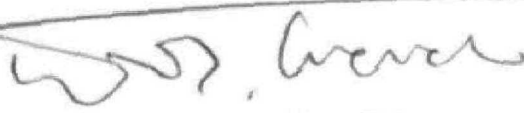
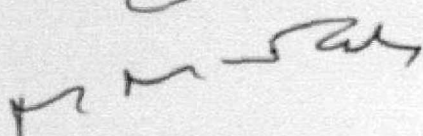
Vocal 1º

Vocal 3º

JESUS RUIZ CONTRERAS



Secretario



Juan Manuel Morales

UNIVERSIDAD AUTONOMA MADRID
REGISTRO GENERAL

Entrada 01 Nº. 200600001310
07/02/06 10:15:08

“No sería eso – respondió Don Quijote -; sino que tu debías de estar romadizado, o te debiste de oler a ti mismo; porque yo sé bien a lo que huele aquella rosa entre espinas, aquel lirio del campo, aquel ámbar desleído”

Miguel de Cervantes¹

*Romadizo. m-Pat. Afectación catarral de la mucosa nasal, con formación mucosa o mucopurulenta.*²

A mi mujer
A mi hija, ya casi con nosotros

A mis padres
A mis hermanos
A mi tía y a mi abuela

A los Enfermos, auténticos protagonistas de la Medicina

Agradecimientos

Esta Tesis es, en cierto modo, la culminación de un proceso de aprendizaje. A lo largo de mi vida son muchas las personas que me han ayudado y quería agradecerse.

A Carmen, mi mujer, por sorprenderme cada día. Por tu amor, por tus consejos, por tu inteligencia, por tu paciencia, por tu simple presencia. Ella es la que más sacrificio ha realizado en los meses finales de redacción de esta Tesis y nunca podré estar lo suficientemente agradecido. Una vez más ¡no cambies!

A mis padres, por el gran sacrificio por sus hijos a lo largo de muchos años. A mi madre, que me enseñó a tratar a los pacientes como seres humanos. Por su ejemplo continuo de coraje ante la adversidad. A mi padre, que con su constante ejemplo de profesionalidad y dedicación a sus pacientes, fue el responsable de que yo decidiera ser médico (bueno también por enseñarme las láminas anatómicas del Testut desde que era muy pequeño). Por la ilusión que sé que les hace que yo presente esta Tesis.

A mis hermanos. A Álvaro, a Pablo y Beatriz, a Juan Manuel, por tantas experiencias vividas juntos y por estar ahí siempre que los necesito.

A mi tía Teresa, por su dedicación desinteresada por sus sobrinos, por sus consejos sabios y sencillos. Y a mi abuela, por su ternura (¡otro acontecimiento que no ha querido perderse a sus 95 años!).

A Carmen, a Luis Conrado (*in memoriam*), a Luis Conrado y a Eve, a José Luis, a Luis y a Carmen María. Por que me han acogido en su familia con los brazos abiertos.

Al Dr. José María Aguado, al que siempre estaré infinitamente agradecido porque me ha dado la oportunidad de ejercer la Medicina que siempre soñé, basada en la asistencia, la docencia y la investigación. Por su creatividad continua, por su estímulo constante.

Al Dr. Ramón Costa, que ha sido mi maestro de la Medicina. Por su insustituible labor en la formación de los residentes del hospital. Por su sencillez y su rectitud en la vida.

Al Dr. Manolo Lizasoain, por sus importantes enseñanzas en el campo de la Infectología. Pero sobre todo por la serenidad y confianza que transmite, por su apoyo a mi familia en los momentos difíciles.

Al Dr. Carlos Lumbreras, por su visión de la Medicina, por su análisis acertado de las circunstancias, por ser la persona adecuada de la que recibir un consejo.

Al Dr. Rafa San Juan y a la Dra. Carmen Díaz Pedroche, por su ayuda diaria en este camino de la Infectología que hemos iniciado juntos. De ellos aprendo cada día de Medicina pero sobre todo de la vida.

Al Dr. Pepe Palacios, que me apoyó cuando decidí que quería ser Internista.

Al Dr. Enrique Riopérez, por las oportunidades que me ha dado, por su visión serena de las circunstancias.

Al Dr. Joaquín R. Otero, por la pasión que transmite por la Microbiología.

A la Dra. Lola Folgueira, por su colaboración indispensable para los estudios microbiológicos de esta Tesis.

Al Dr. Juan Delgado, al Dr. Miguel Ángel Gómez Sánchez, al Dr. José María Morales, al Dr. Amado Andrés, por sus enseñanzas en el campo de la Trasplantología.

Al Dr. Valentín Cuervas Mons, por avalar esta Tesis para que sea presentada en la Universidad Autónoma de Madrid.

A las enfermeras Maribel y Alicia, al enfermero Fernando, por la lata que les he dado viendo a los pacientes en las consultas de trasplante. A las técnicas de laboratorio de Virología, M^a José, Colum y Secun, por el cuidado con el que procesaron mis muestras.

Al Dr. Carles Rafols, al Dr. Alejandro Sanz y a Fermín López, de los Laboratorios Valeant, porque sin su apoyo este proyecto no hubiera sido posible.

A Pilar Díaz, porque de ella he aprendido el entusiasmo por hacer las cosas cada día mejor.

Al M^a Carmen y a Virginia Jiménez, por todo lo que han hecho por mí y por mi familia desde hace muchos años.

Al Dr. Ernesto García Enguídanos, por sus importantes consejos en mis primeros años como estudiante de Medicina, por su apoyo constante a mi padre.

A mis tíos Paloma y Mariano, que me acogieron en su casa de Washington en un momento muy importante de mi formación como médico.

A mi tío José Manuel (*in memoriam*), por su dignidad, por su serenidad.

A la Sta. Araceli, que me enseñó matemáticas, pero de ella aprendí principalmente de la vida.

A Curt Kurzontkowski, que me hizo crecer como persona.

A Alfonsa, que durante tantos años se ha ocupado de la intendencia (especialmente antes de los exámenes).

A Joaquín del Campo, Javier Díe y Carlos Valdés, por su amistad desde la infancia. Joaquín puso un gran empeño en que esta Tesis saliera adelante.

En definitiva, a todos los que cada día me ayudan a ser mejor persona y mejor médico.

Financiación

- Proyecto de Investigación del Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad y Consumo).
(FIS 02/0570)
- Ayuda a la investigación de los Laboratorios Valeant Ibérica (Barcelona)

1. Índice

1. Índice p.8

2. Introducción p.12

2.1. Trasplante de órganos sólidos e inmunosupresión p.12

2.1.1. Mecanismo de rechazo del órgano trasplantado p.13

2.1.2 Fármacos inmunosupresores p.15

2.1.2.1. Esteroides p.17

2.1.2.2. Fármacos de "pequeño tamaño" p.18

2.1.2.3. Anticuerpos monoclonales p.19

2.1.2.4. Inmunoglobulinas p.21

2.1.3. Protocolos de inmunosupresión p.21

2.1.4. Supervivencia postrasplante p.22

2.2. Infecciones en portadores de trasplante de órgano sólido p.24

2.2.1. Riesgo de infección p.24

2.2.2. Origen de las infecciones p.25

2.2.3. Cronología de las infecciones del paciente trasplantado p.27

2.2.3.1. Infecciones en el primer mes después del trasplante p.28

2.2.3.2. Infecciones entre el segundo y el sexto mes después del trasplante p.28

2.2.3.3. Infecciones más de seis meses después del trasplante p.29

2.3. Infecciones por virus respiratorios p.30

2.3.1. Etiología de las infecciones por virus respiratorios p.30

2.3.2. Vías de transmisión de las infecciones por virus respiratorios p.31

2.3.3. Estudios epidemiológicos sobre infección por virus respiratorios p.32

2.3.4. Epidemiología y factores de riesgo p.34

2.3.5. Respuesta inmunológica p.37

2.3.6. Cuadro clínico de las infecciones por virus respiratorios p.40

2.3.7. Complicaciones de las infecciones por virus respiratorios p.42

2.3.8. Diagnóstico microbiológico p.44

2.3.8.1. Cultivo en medio celular p.45

2.3.8.2. Técnica de inmunofluorescencia p.45

2.3.8.3. Técnica de reacción en cadena de la polimerasa p.46

2.3.8.4. Técnicas de detección rápida de antígenos p.47

2.3.8.5. Técnicas serológicas p.47

2.3.9. Tratamiento sintomático p.48

2.3.10. Tratamiento con fármacos antivirales p.50

2.3.10.1. Tratamiento antiviral de la infección por virus de la Gripe p.50

2.3.10.2. Tratamiento antiviral de la infección por Virus Respiratorio Sincitial p.53

2.3.10.3. Tratamiento antiviral de la infección por Rinovirus p.55

2.3.10.4. Tratamiento antiviral de la infección por Adenovirus 55

- 2.3.11. Prevención de las infecciones por virus respiratorios p.56
- 2.3.12. Prevención de las infecciones de adquisición nosocomial p.58
 - 2.3.12.1. Sobre el personal sanitario p.58
 - 2.3.12.2. Sobre los pacientes ingresados p.59
 - 2.3.12.3. Sobre los visitantes p.60
- 2.3.13. Formas agresivas de infección por virus respiratorios p.60
 - 2.3.13.1. Pandemias por virus de la Gripe p.60
 - 2.3.13.2. Síndrome Respiratorio Agudo Grave por Coronavirus p.64
- 2.4. Estudios epidemiológicos de infección por virus respiratorios en pacientes inmunodeprimidos p.65
- 2.5. Estudios previos sobre infección por virus respiratorios en portadores de trasplante de órgano sólido p.67
- 2.6. Estudios previos prospectivos de cohortes sobre infecciones por virus respiratorios en portadores de trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos p.72
- 3. Justificación del estudio p.76
- 4. Objetivos p.77
- 5. Material y Métodos p.78
 - 5.1. Reclutamiento de la cohorte p.80
 - 5.2. Estudio de los episodios infecciosos p.87
 - 5.3. Definición de las Complicaciones p.88
 - 5.4. Estudios microbiológicos p.89
 - 5.4.1. Cultivo de virus en medio celular p.91
 - 5.4.2. Técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa p.94
 - 5.5. Seguimiento clínico p.96
 - 5.6. Datos meteorológicos p.97
 - 5.7. Estudio estadístico p.97
- 6. Resultados p.98
 - 6.1. Características de la cohorte p.98
 - 6.2. Episodios detectados de infección por virus respiratorios p.99
 - 6.3. Estudios microbiológicos p.102
 - 6.4. Cuadro clínico de las infecciones de vías respiratorias superiores p.102
 - 6.5. Complicaciones de las infecciones por virus respiratorios p.106
 - 6.6. Distribución mensual de las infecciones y relación con los parámetros meteorológicos p.109
 - 6.7. Estudio de factores de riesgo de infección por virus respiratorios p.114
 - 6.8. Vacunación antigripal en los sujetos de la cohorte p.115
 - 6.9. Relación de las infecciones por virus respiratorios y el rechazo del órgano trasplantado p.116
 - 6.10. Ingresos hospitalarios de los pacientes de la cohorte p.116

- 6.11. Casos clínicos singulares dentro de la cohorte p.117
 - 6.11.1. Paciente número 4 p.117
 - 6.11.2. Paciente número 46 p.118
 - 6.11.3. Paciente número 51 p.118
 - 6.11.4. Paciente número 67 p.122
- 6.12. Infecciones respiratorias en pacientes trasplantados no pertenecientes a la cohorte p.122
 - 6.12.1. Paciente PBN p.122
 - 6.12.2. Paciente FHH p.125
 - 6.12.3. Paciente SMA p.127
 - 6.12.4. Paciente FRF p.128
 - 6.12.5. Paciente ABP p.129
 - 6.12.6. Paciente JSM p.131
 - 6.12.7. Paciente LMN p.131
- 7. Discusión p.132
 - 7.1. Incidencia de las infecciones por virus respiratorios en relación con otros grupos de inmunodeprimidos y la población general p.132
 - 7.2. Cuadro clínico de las infecciones por virus respiratorios p.135
 - 7.2.1. Prescripción de inhibidores de la neuraminidasa en base al diagnóstico clínico de infección por virus de la Gripe p.136
 - 7.3. Complicaciones de las infecciones por virus respiratorios p.139
 - 7.3.1. Importancia porcentual de las complicaciones p.139
 - 7.3.2. Cronología del desarrollo de las complicaciones p.139
 - 7.3.3. Complicaciones en relación con la población general p.140
 - 7.3.4. Complicaciones en relación con otros grupos de inmunodeprimidos p.141
 - 7.3.5. Complicaciones según el tipo de trasplante y la edad p.141
 - 7.4. Diagnóstico microbiológico p.142
 - 7.4.1. Virus detectados en las infecciones respiratorias de la cohorte p.142
 - 7.4.2. Técnicas de diagnóstico microbiológico p.144
 - 7.4.2.1. Cultivo en medio celular y técnicas de inmunofluorescencia p.144
 - 7.4.2.2. Técnica de reacción en cadena de la polimerasa p.145
 - 7.4.2.3. Técnicas de detección rápida de antígenos p.146
 - 7.5. Relación de los episodios de infección por virus respiratorios con el rechazo del órgano trasplantado p.146
 - 7.6. Adquisición nosocomial de las infecciones por virus respiratorios p.148
 - 7.7. Vacunación antigripal y administración profiláctica de inhibidores de la neuraminidasa ante exposición a enfermos de Gripe p.149
 - 7.8. Relación con los parámetros meteorológicos p.154
 - 7.9. Estudio de los factores de riesgo p.154
 - 7.10. Limitaciones del estudio p.156

7.10.1. Sobre el reclutamiento de la cohorte	p.156
7.10.2. Sobre la detección de los episodios de infección respiratoria	p.156
7.10.3. Sobre la extracción de las muestras para estudio microbiológico	p.157
7.10.4. Sobre las estimaciones en relación con la población general	p.158
7.10.5. Sobre el periodo de seguimiento de la cohorte	p.158
7.10.6. Sobre el tiempo transcurrido desde el trasplante	p.159
7.10.7. Sobre el trasplante pulmonar	p.159
7.11. Perspectivas de futuro	p.160
8. Conclusiones	p.161
9. Comunicaciones en relación con la Tesis	p.163
10. Bibliografía	p.164

2. Introducción

La infección por virus respiratorios es la enfermedad más frecuente sufrida por cualquier ser humano en cualquier lugar del mundo⁴. En los últimos años este tipo de infecciones han cobrado especial relevancia como desencadenante de graves complicaciones respiratorias en sujetos con patología cardiopulmonar previa. También en la última década se han descrito infecciones por cepas especialmente virulentas como el Coronavirus responsable del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (conocido por sus siglas en inglés – SARS-) y cepas del virus de la Gripe responsables de la denominada “Gripe Aviar”.

El trasplante de órgano sólido se ha establecido como la mejor opción para el tratamiento de la insuficiencia de diversos órganos en fase avanzada. El gran desarrollo del trasplante ha sido posible gracias al empleo de fármacos capaces de evitar el rechazo del órgano trasplantado. Su mecanismo de acción se basa en producir una situación de inmunodepresión que aumenta el riesgo de diversos tipos de infecciones y neoplasias.

Hasta el momento se ha prestado escasa atención a las infecciones por virus respiratorios (muy frecuentes y potencialmente muy graves) en una población de sujetos inmunodeprimidos como son los portadores de un trasplante de órgano sólido.

2.1. Trasplante de órganos sólidos e inmunosupresión

Desde la introducción de la ciclosporina en 1980 se inicia la historia moderna del trasplante de órganos sólidos, de modo que en la situación actual se debe considerar al trasplante de riñón, hígado, corazón, páncreas y pulmón como una alternativa consolidada que todo médico debe tener presente ante pacientes con insuficiencia en fase avanzada de estos órganos.

Este desarrollo del trasplante de órgano sólido en las últimas décadas se ha debido a varios factores: a) la depuración de la técnica quirúrgica que ha hecho disminuir drásticamente las complicaciones en relación con esta circunstancia; b) el desarrollo de fármacos adecuados para disminuir el rechazo del órgano trasplantado; c) el desarrollo

de estrategias de profilaxis y tratamiento de las enfermedades infecciosas y neoplásicas secundarias a la inmunosupresión; d) la implantación de programas encaminados a la concienciación de la sociedad para la donación de órganos.

En relación con este último punto, es importante señalar que España se encuentra en el primer lugar mundial en cuanto a la donación de órganos por número de habitantes⁵. En el año 2005 se superaron por primera vez los 1.500 donantes. Esto supone que la tasa de donación fuera superior a los 35 donantes por millón de habitantes. En este año ha aumentado considerablemente el número de donantes mayores de 60 años (un 38% respecto del año previo), de modo que los donantes mayores de 70 años suponen un 18,2% del total. También aumentó en 2005 el número de trasplantes realizados a partir de donantes vivos (85 renales y 24 hepáticos). A pesar de estas cifras esperanzadoras es necesario señalar que a finales de Diciembre de 2005 existían en España en lista de espera de un trasplante renal 4.231 personas, hepático 608, pulmonar 127, cardíaco 85, de páncreas 86 y de intestino 10⁵. También se ha incrementado el número de trasplantes realizados con los órganos de donantes “a corazón parado”.

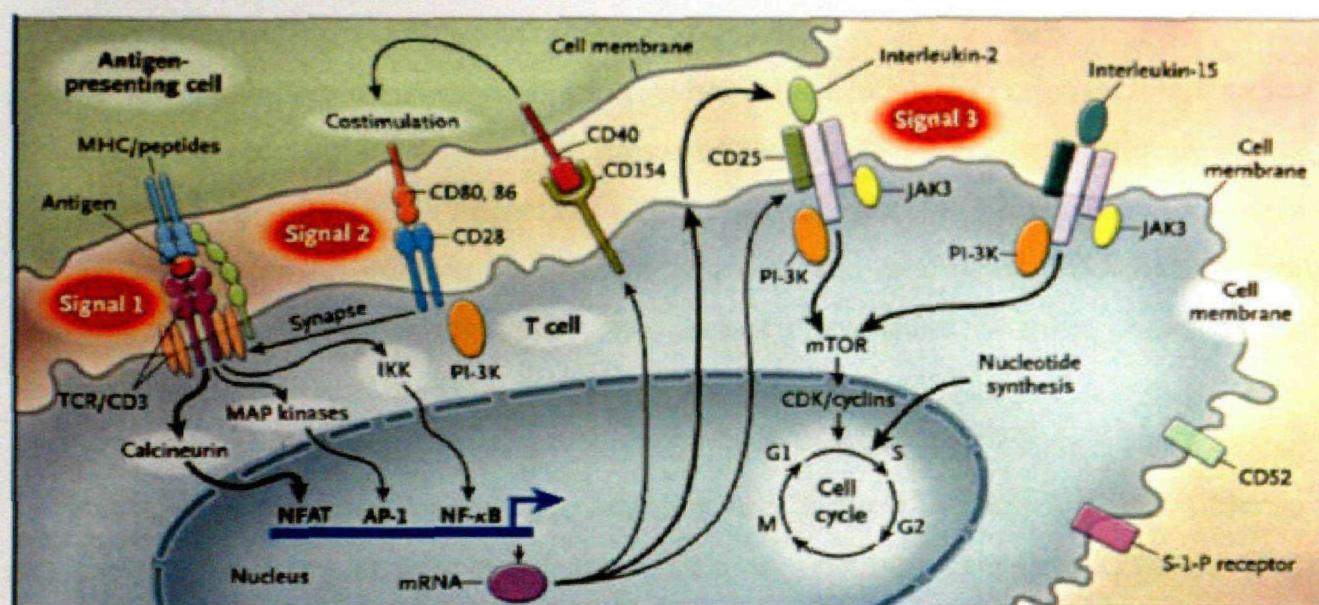
La optimización en los últimos años de la técnica operatoria ha permitido la realización de trasplantes de riñón con donantes vivos, el empleo de un hígado para su implantación en dos receptores (técnica de “split”) y el desarrollo de nuevos tipos de trasplante como el de páncreas y el de intestino.

2.1.1. Mecanismo de rechazo del órgano trasplantado

La respuesta fisiológica del sistema inmunológico para producir el rechazo del órgano trasplantado se puede resumir en un modelo de tres señales⁶ (Figura 1). En la respuesta frente al órgano trasplantado intervienen linfocitos “naive” y linfocitos de memoria. En el injerto y en el tejido que lo rodea las células dendríticas del donante y del receptor se activan y migran como células presentadoras de antígenos a las zonas de células T de los órganos linfoides secundarios. En esos órganos (principalmente los ganglios linfáticos) se produce la interacción entre las células dendríticas presentadoras de antígenos y los linfocitos T “naive” y de memoria. El primer tipo de señal se produce por la presentación de antígeno a través de un receptor en el linfocito T. Este receptor está constituido por el complejo CD3. El segundo tipo de señal se produce cuando las

células dendríticas desencadenan una coestimulación del linfocito T, mediante la interacción de sus proteínas de superficie CD80 y CD86 con la proteína CD-28 de la superficie del linfocito. Ambos tipos de señales activan tres vías de transducción: a) la vía calcio – calcineurina; b) la vía de la proteinquinasa activada por mitógeno RAS; c) la vía del factor nuclear κ B. Estas tres vías activan diversos factores de transcripción que desencadenan la expresión de diversas nuevas moléculas como interleuquina-2 (IL-2), CD154 y CD25. Además IL-2 y otras citoquinas (como IL-15) activan la tercera señal, constituida por la vía del “receptor de rapamicina”, que es la que activa la proliferación de los linfocitos. Para esta proliferación también se requiere de la síntesis de nucleótidos. Los linfocitos B se activan cuando los antígenos se unen a sus receptores en el linfocito en localizaciones como los folículos linfáticos, la pulpa roja del bazo o el propio órgano trasplantado, dando lugar a la producción de anticuerpos frente a los antígenos HLA del donante. De modo que en los primeros días después del trasplante se genera una respuesta inmunológica mediada tanto por linfocitos T como por anticuerpos frente al tejido extraño.

Figura 1 - Modelo de “tres señales” de producción del rechazo del órgano trasplantado. Tomado de Halloran PF et al ⁶.



Los linfocitos T que se han activado infiltran el tejido del órgano trasplantado. Estos linfocitos desencadenan una potente respuesta inflamatoria en la que participan linfocitos T activados, macrófagos, linfocitos B y células plasmáticas. Como consecuencia aumenta la permeabilidad capilar y de la matriz extracelular. Finalmente

se deteriora la función del parénquima afecto. La respuesta mediada por anticuerpos produce principalmente una disfunción del endotelio de los capilares del órgano trasplantado.

En los meses siguientes al trasplante se produce un proceso de "adaptación receptor - injerto" que se basa en una disminución de la respuesta específica del receptor frente al injerto. Clínicamente se produce una disminución del riesgo de rechazo. Este proceso de adaptación está mediado por la acción de los fármacos inmunosupresores. La pérdida de células dendríticas del injerto contribuye a este efecto. Las células T reguladoras podrían igualmente contribuir a disminuir esta respuesta aloinmune, de la misma manera que son capaces de suprimir la autoinmunidad⁷. El elemento clave de este proceso es que las células T del receptor se hacen menos reactivas a los antígenos del donante cuando la presencia antigénica persiste y la inmunosupresión se mantiene en el tiempo. Esta "anergia parcial" de los linfocitos T conocida como "tolerancia adaptativa" se caracteriza por una disminución en la activación de la tirosinquinasa, en la movilización del calcio (señal 1) y en la respuesta de la IL-2 (señal 3)⁶.

2.1.2 Fármacos inmunosupresores

La inmunosupresión necesaria para evitar el rechazo del órgano trasplantado y favorecer el proceso de adaptación previamente citado se puede lograr mediante la disminución del número de linfocitos, alterando su migración o bloqueando sus vías de activación. Pero este objetivo beneficioso se acompaña de dos efectos adversos a tener en cuenta: aumento de infecciones y neoplasias y toxicidad de otros órganos por un mecanismo no inmunológico.

Los agentes inmunosupresores se emplean para inducir inmunosupresión (intensa en los días iniciales tras el trasplante), para mantener posteriormente esa inmunosupresión y para revertir el rechazo ya establecido. Se pueden clasificar en cuatro grupos diferentes (Tabla 1): a) esteroides; b) fármacos de "pequeño tamaño"; c) anticuerpos monoclonales; d) inmunoglobulinas intravenosas y anticuerpos policlonales. En la Tabla 1 se resumen sus mecanismos de acción y sus efectos secundarios más importantes. En la Figura 2 se indica sus lugares de acción.

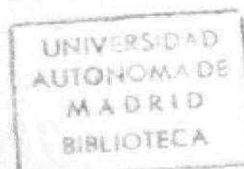
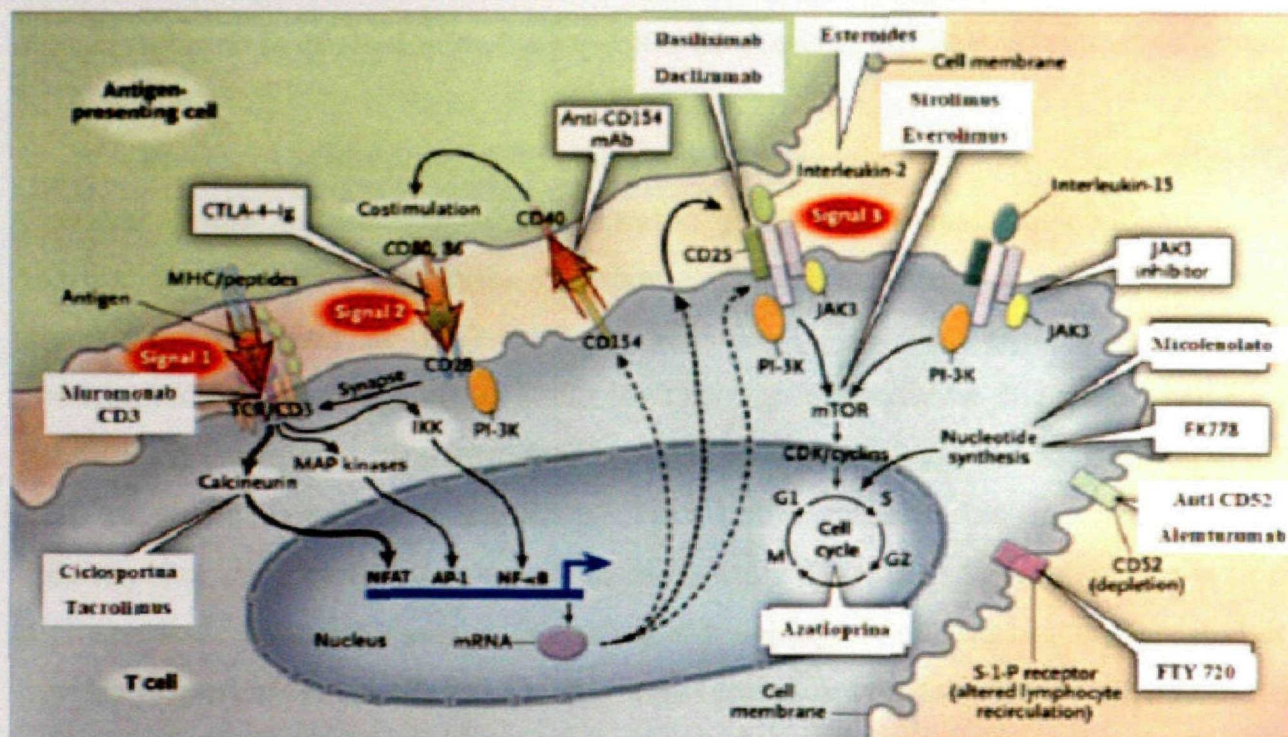


Tabla 1 - Fármacos inmunosupresores empleados en el trasplante de órgano sólido

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos secundarios
1 – Esteroides		
Esteroides	Agonistas de los receptores glucocorticoideos	Diabetes, hipertensión, osteoporosis, alteraciones neuropsiquiátricas
2- Fármacos de “pequeño tamaño”		
Ciclosporina	Inhibidor de la calcineurina	Nefrotoxicidad, hipertensión, neurotoxicidad, hirsutismo, diabetes, dislipemia
Tacrolimus	Inhibidor de la calcineurina	Similares a los de ciclosporina pero con menor incidencia de hipertensión, dislipemia e hirsutismo y mayor de diabetes y neurotoxicidad
Sirolimus (rapamicina)	Inhibición de la señal de IL-2	Dislipemia, trombopenia, toxicidad pulmonar, retraso de cicatrización
Everolimus	Derivado de sirolimus	Similar a sirolimus
Azatioprina	Inhibición de la síntesis de purinas	Leucopenia, mielotoxicidad
Micofenolato mofetil	Inhibición de la síntesis de purinas	Diarrea, neutropenia, anemia
FTY 720	Inhibición de fosfato esfingosina 1	Bradicardia con la primera infusión, alteraciones gastrointestinales
3- Anticuerpos monoclonales		
Muromonab CD3 (OKT3)	Anti CD3	Síndrome de liberación de citoquinas, edema pulmonar, fracaso renal agudo
Basiliximab	Anti CD25 (receptor de IL-2)	Reacciones de hipersensibilidad (poco frecuentes)
Daclizumab	Anti CD25 (receptor de IL-2)	Similar a basiliximab
Rituximab	Anti CD20	Reacciones de infusión, reacciones de hipersensibilidad
Alemtuzumab	Anti CD52	Síndrome leve de liberación de citoquinas, mielotoxicidad
4- Inmunoglobulinas intravenosas y anticuerpos policlonales		
Timoglobulina policlonal (de conejo)	Bloqueo de proteínas de membrana de linfocitos T	Síndrome de liberación de citoquinas, enfermedad del suero, leucopenia, trombopenia
Inmunoglobulina linfocitaria policlonal (de caballo)	Bloqueo de proteínas de membrana de linfocitos T	Similar a la anterior
Inmunoglobulina intravenosa inespecífica	Bloqueo de aloanticuerpos	Enfermedad del suero, anafilaxia en sujetos con déficit congénito de Ig A

Figura 2 - Lugar de acción de los fármacos inmunosupresores. Adaptado de Halloran PF et al⁶.



2.1.2.1. Esteroides

Los esteroides actúan como agonistas de los receptores de glucocorticoides y producen varios efectos⁸: alteración de la proliferación de los linfocitos T, inhibición de la producción de citoquinas como IL-2 e IL-6, inhibición de la función de los macrófagos, disminución de la expresión de moléculas de adhesión e inducción de apoptosis de los linfocitos. Además, presentan acción antiinflamatoria por disminución de la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas. Los esteroides se emplean a altas dosis en el momento de la implantación del órgano trasplantado, a altas dosis durante periodos recortados de tiempo en el tratamiento de los episodios de rechazo y a dosis más o menos bajas (en asociación con otros fármacos) como tratamiento en la fase de inducción y mantenimiento.

2.1.2.2. Fármacos de “pequeño tamaño”

Se incluye dentro de los fármacos de “pequeño tamaño” a una serie de moléculas derivadas de productos microbianos que tienen como diana proteínas altamente conservadas en la evolución de las especies. Se pueden clasificar en cuatro subgrupos:

- Fármacos inhibidores de la síntesis de citoquinas: inhibidores de la calcineurina. En este grupo se incluye la ciclosporina y el tacrolimus. La ciclosporina actúa inhibiendo de manera específica y reversible la activación dependiente de calcio de la síntesis y liberación de IL-2 en los linfocitos T. Por este mecanismo se evita la proliferación de los linfocitos T citotóxicos. La ciclosporina fue el primer fármaco inhibidor de la calcineurina introducido en la práctica clínica y fue decisivo en el avance del trasplante hepático y cardíaco. Tacrolimus también es un inhibidor de la calcineurina pero con una potencia *in vitro* entre 10 y 100 veces superior a la de la ciclosporina⁸. La supervivencia del paciente y del injerto es similar con tacrolimus que con ciclosporina, sin embargo los pacientes tratados con tacrolimus presentan menos incidencia de rechazo agudo, de rechazo agudo resistente a esteroides y de rechazo crónico⁸. Actualmente tacrolimus es el anticalcineurínico más empleado, especialmente en pacientes con hipertensión, hiperlipidemia o mayor riesgo de rechazo. Ciclosporina estaría indicado en pacientes con más riesgo de desarrollar diabetes como los ancianos o los obesos⁶.

- Fármacos inhibidores de la acción de las citoquinas: sirolimus (rapamicina) y everolimus. Estos fármacos actúan mediante su unión a la proteína “receptora de rapamicina”, inhibiendo la transmisión desde la membrana celular al núcleo de la señal de transducción que se origina después de la unión de la IL-2 a su receptor (señal 3). De este modo se impide la progresión desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular. El empleo de estos fármacos disminuye la incidencia de rechazo agudo y permite una reducción de las dosis o incluso el no empleo de los inhibidores de la calcineurina. Si se disminuye o se evita el empleo de inhibidores de calcineurina existe menor riesgo de nefrotoxicidad e hipertensión. Esto es especialmente relevante en el trasplante renal⁸. Sirolimus y everolimus presentan una actividad antineoplásica y antiproliferativa que se ha demostrado útil en otras indicaciones: incorporados localmente a los *stent* coronarios

disminuyen la incidencia de estenosis postimplantación y su empleo en trasplante cardíaco disminuye la incidencia de enfermedad coronaria del injerto⁶.

- Fármacos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos: azatioprina y micofenolato mofetil. La azatioprina es un derivado de la 6-mercaptopurina que actúa como inhibidor de la síntesis de purinas. Bloquea la síntesis del ácido desoxirribonucleico y con ello la proliferación de linfocitos B y T. Su acción es inespecífica, de modo que inhibe la proliferación de todas las células de crecimiento rápido. Se ha utilizado clásicamente en los tratamientos de inducción, junto con ciclosporina y esteroides. Por su efecto no selectivo, su empleo como fármaco inmunosupresor de primera elección en el trasplante de órgano sólido es cada vez menor. Micofenolato mofetil es un profármaco del ácido micofenólico que interfiere en la síntesis de purinas. Dado que los linfocitos dependen para su replicación de manera muy intensa de la síntesis de novo de purinas, este fármaco produce una inhibición selectiva de la proliferación linfocitaria. Micofenolato mofetil ha demostrado disminuir la incidencia de rechazo agudo, cuando se utiliza en combinación con esteroides y ciclosporina, tanto en trasplante renal como cardíaco y hepático⁸.

- Fármacos inhibidores de fosfato-esfingosina 1: FTY720. Se trata de un fármaco que se emplea actualmente dentro de ensayos clínicos en fase 3 en pacientes sometidos a trasplante renal. Fosfato-esfingosina 1 es una proteína de la superficie de los linfocitos implicada en su migración, de modo que el tratamiento con FTY720 produce una alteración profunda de la circulación de los linfocitos T, que quedan retenidos en los tejidos linfoides y no migran al órgano trasplantado.

2.1.2.3. Anticuerpos monoclonales

- Anticuerpo monoclonal anti CD3: Muromonab-CD3 (OKT3). Se trata de un anticuerpo monoclonal de origen murino, dirigido específicamente contra la cadena E del complejo TCR/CD3. Este complejo se expresa en los linfocitos T maduros y en los timocitos medulares. La acción de este fármaco es reversible, ya que inmediatamente después de su suspensión aparecen de nuevo células CD3 positivas. Se puede emplear en la fase de inducción como profilaxis del rechazo y para el tratamiento de rescate de

episodios de rechazo resistentes a esteroides o a anticuerpos antilinfocitarios policlonales.

- Anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-2: daclizumab y basiliximab. Son anticuerpos de origen murino dirigidos contra la subunidad CD25 del receptor de la IL-2. Esta subunidad sólo se expresa en los linfocitos T activados y no en los linfocitos T en reposo. Estos anticuerpos compiten con la IL-2 por la unión a su receptor, de modo que impiden la proliferación de linfocitos T mediada por esta interleuquina. Daclizumab es un anticuerpo humanizado y basiliximab es un anticuerpo quimérico. Ambos fármacos disminuyen la incidencia del rechazo agudo cuando se asocian a tratamientos inmunosupresores de inducción convencionales en pacientes con un riesgo bajo a moderado de rechazo.

- Anticuerpo monoclonal anti CD20: rituximab. CD20 es una proteína que se expresa en los linfocitos B, de modo que el empleo de este anticuerpo produce una eliminación de la mayoría de los linfocitos B. Estas células son precursoras de las células plasmáticas que secretan las inmunoglobulinas. Por tanto el tratamiento con rituximab produce finalmente una disminución en la síntesis de inmunoglobulinas y por ello inmunosupresión de tipo humoral. Su principal indicación es el tratamiento de linfomas no hodgkinianos refractarios. En ocasiones se ha empleado para el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos en trasplante de órgano sólido.

- Anticuerpo monoclonal humanizado anti CD52: alemtuzumab. Se trata de un fármaco que produce una depleción masiva de la población linfocitaria. Se comercializó inicialmente para el tratamiento de la leucemia linfática crónica de células B. Más recientemente se ha empleado como inmunosupresor en pacientes trasplantados, (especialmente en el trasplante intestinal) aunque no hay estudios clínicos importantes que avalen su empleo con esta indicación⁶. Se desconoce el riesgo a largo plazo que puede suponer su empleo sobre la aparición de infecciones oportunistas o neoplasias.

La recuperación del efecto producido por los fármacos que producen depleción linfocitaria puede tardar meses o incluso años. En general la depleción de células productoras de anticuerpos es tolerada mejor que la depleción de linfocitos T. La desaparición de este último tipo de células desencadena una liberación masiva de

citoquinas que pueden producir síntomas sistémicos graves (especialmente tras la primera dosis administrada).

2.1.2.4. Inmunoglobulinas

Dentro del grupo de las globulinas se emplea la timoglobulina policlonal (de conejo) y la inmunoglobulina linfocitaria policlonal (de caballo). Estos sueros se obtienen mediante la inmunización de los animales con la inyección de linfocitos o timocitos humanos. Estos anticuerpos bloquean proteínas de la membrana de los linfocitos T (como CD2, CD3 y CD45), destruyendo los linfocitos circulantes y los de los órganos linfoides. Producen una depleción prolongada de linfocitos T. Su acción inmunosupresora es muy potente y son eficaces en la reducción de la frecuencia y gravedad del rechazo y para el control del rechazo resistente a los esteroides.

En algunas circunstancias se pueden emplear como fármacos inmunosupresores las inmunoglobulinas intravenosas inespecíficas para disminuir la acción de los aloanticuerpos.

2.1.3. Protocolos de inmunosupresión

Se han desarrollado diversos protocolos de inmunosupresión basados en la combinación de varios de los fármacos reseñados. La pauta empleada durante las últimas décadas consiste en el empleo de una combinación de tres fármacos: un fármaco anticalcineurínico (ciclosporina o tacrolimus), un segundo fármaco (que inicialmente fue azatioprina y más recientemente micofenolato) y esteroides. En algunos casos se realiza una inducción inicial de la inmunosupresión con anticuerpos mono o policlonales. En la etapa de mantenimiento se disminuye la dosis de los fármacos o incluso se suspende alguno de ellos. Los episodios de rechazo se tratan con esteroides a altas dosis o anticuerpos mono o policlonales. En los últimos años se han desarrollado cientos de combinaciones que introducen variaciones a esta pauta de inmunosupresión considerada "clásica"⁶. Con todas ellas se ha conseguido una disminución considerable de la tasa de rechazo, pero no por ello ha dejado de ser un problema en el periodo postrasplante. Un problema pendiente de resolución es la alta tasa de efectos adversos no inmunológicos de estos fármacos, principalmente nefrotoxicidad, hipertensión,

dislipemia diabetes mellitus y anemia. Hasta en un 20% de los casos existe fracaso renal crónico a los cinco años en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido diferente del renal⁹.

También son destacables los problemas intrínsecos a cada tipo de trasplante: la recidiva de la infección por virus de la hepatitis B o hepatitis C en el hígado trasplantado, la vasculopatía coronaria del injerto cardíaco, la bronquiolitis obliterante en el trasplante de pulmón o el fallo renal con necesidad de reiniciar diálisis en los trasplantes renales.

Los tumores y las infecciones siguen siendo un problema frecuente como consecuencia de la inmunosupresión inducida por estos fármacos. En algunas series pediátricas de trasplantados las infecciones superan al rechazo como causa de hospitalización¹⁰.

En los últimos años se ha insistido en la necesidad de que los estudios con nuevos fármacos inmunosupresores determinen no solamente la disminución en la incidencia de rechazo, sino que valoren también el desarrollo de complicaciones infecciosas o neoplásicas, la funcionalidad del órgano trasplantado y los efectos adversos de los fármacos⁶.

Por último se ha insistido en la necesidad del desarrollo de escalas cuantitativas que permitan valorar el "grado de inmunosupresión" del paciente trasplantado y adaptar el tratamiento en consecuencia⁶.

2.1.4. Supervivencia postrasplante

Con los avances en los diferentes campos del trasplante de órgano sólido se ha logrado un aumento considerable de la supervivencia y de la calidad de vida de los pacientes. En el caso del trasplante renal, según las estadísticas americanas, la supervivencia del injerto al año y a los cinco años es del 89% y 61% respectivamente para donación procedente de cadáver y del 94% y 76% respectivamente si se realiza con donante vivo. La supervivencia del paciente trasplantado al año y a los cinco años es del 95% y 81% respectivamente cuando el riñón trasplantado procede de cadáver y del 97%

y 90% cuando procede de donante vivo. Los factores que se asocian a supervivencia son la compatibilidad HLA, la enfermedad de base, la experiencia del equipo trasplantador, la función renal inicial y los episodios de rechazo¹¹.

En el caso del trasplante hepático, en Estados Unidos, la supervivencia del órgano trasplantado se estima en un 84% al año y un 64% a los cinco años si el órgano procede de cadáver y del 71% y 64% respectivamente cuando procede de donante vivo. En este caso la mayor dificultad técnica y menor masa de órgano trasplantado hacen que la supervivencia inicial sea menor. La supervivencia del paciente trasplantado hepático se estima en un 87% al año y 75% a los cinco años si el órgano procede de cadáver frente a un 81% y 81% respectivamente cuando el donante es vivo. Los factores que influyen en la supervivencia son: la necesidad de retrasplante, la enfermedad de base (mejor pronóstico si la hepatopatía de base es alcohólica que si es secundaria a virus de hepatitis) y la compatibilidad ABO¹¹. En el Registro Español de Trasplante Hepático, en el periodo 1984-2002, la supervivencia del injerto al año, a los tres años y a los diez años fue del 74%, 65% y 49% respectivamente, mientras que la del paciente fue del 80%, 72% y 56% respectivamente para los mismos periodos¹². No obstante la supervivencia es mayor para los sujetos trasplantados en los años más recientes: se alcanza el 85% de supervivencia del paciente al primer año postrasplante para aquellos sujetos trasplantados entre 2000 y 2002¹².

En el caso del trasplante cardíaco la supervivencia del injerto es equiparable a la del paciente. En Estados Unidos la supervivencia de este trasplante al año y a los cinco años es del 84% y 67% respectivamente¹¹.

Aunque se ha realizado trasplante de órganos procedentes de animales en seres humanos^{13, 14}, esta es una técnica aún con grandes limitaciones por razones éticas y de incompatibilidad inmunológica. Dada la demora acumulada para la realización de determinados trasplantes y la mortalidad no desdeñable de sujetos en lista de espera, esta posibilidad se presenta como una esperanza de futuro razonable si se consiguen superar los problemas de incompatibilidad inmunológica.

2.2. Infecciones en portadores de trasplante de órgano sólido

El paciente sometido a un trasplante de órgano sólido presenta el mismo riesgo de adquirir las infecciones de la población general correspondientes a su edad y sexo y además las derivadas de su situación de inmunosupresión.

2.2.1. Riesgo de infección

El riesgo de infección en un receptor de órgano sólido viene determinado por varios factores que se pueden clasificar dentro de alguno de los siguientes grupos¹⁵: a) dependientes del receptor; b) relacionados con el tipo de trasplante y el acto quirúrgico de implantación del órgano que se trasplanta; c) relacionados con el riesgo intrínseco a la inmunosupresión del periodo postrasplante; d) dependientes del microorganismo infectante. En la Tabla 2 se recogen los factores más importante incluidos en cada uno de los primeros tres grupos.

Tabla 2 - Factores predisponentes de infección en los receptores de un trasplante de órgano sólido. Adaptado de Gavalda J et al¹⁵.

Previos del huésped	
-	Enfermedades de base: diabetes mellitus, infección por virus de hepatitis
-	Edad
-	Ausencia de inmunidad específica frente a citomegalovirus, virus herpes simple, virus varicela zóster, virus de Epstein-Barr
-	Colonización por bacterias y/ u hongos
-	Infección latente tuberculosa, sifilítica, por citomegalovirus, virus herpes simple, virus varicela zóster o virus de Epstein-Barr
-	Tratamiento previo con antimicrobianos, esteroides u otro tipo de inmunosupresores
En relación con el propio trasplante	
-	Estado clínico del receptor en el momento del trasplante: estancia previa en unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica, insuficiencia renal, malnutrición
-	Lesión de preservación del injerto
-	Colonización del injerto por bacterias u hongos
-	Infección latente del injerto por tuberculosis, citomegalovirus, virus varicela zóster, virus de Epstein-Barr
-	Variables quirúrgicas: duración de la cirugía, experiencia del equipo quirúrgico, tipos de anastomosis del injerto
-	Instrumentación postquirúrgica: ventilación mecánica prolongada, necesidad prolongada de drogas vasoactivas, presencia de catéteres intravasculares y de sondas de drenaje, necesidad de recirugía, necesidad de retrasplante
En relación con la inmunosupresión	
-	Tipos de inmunosupresores
-	Intensidad de la inmunosupresión
-	Episodios de rechazo que precisen de mayor inmunosupresión
-	Infección por virus inmunomoduladores: citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana

2.2.2. Origen de las infecciones

El microorganismo infectante que produce patología en el receptor de un trasplante de órgano sólido, su procedencia puede ser diversa¹⁵: a) de la propia flora endógena del paciente (de piel y mucosas o por reactivación de infecciones latentes como las de los virus herpes, la toxoplasmosis o la tuberculosis); b) de flora exógena que puede infectar al paciente por diversas vías: transmisión por vía aérea, por vía digestiva o en relación con la manipulación a la que es sometido durante su ingreso hospitalario (vías de acceso venoso, sondas, las manos del personal sanitario); c) por la contaminación o infección

latente del propio injerto¹⁶; d) a través de transfusión de hemoderivados. En la Tabla 3 se recogen las infecciones más importantes a tener en cuenta en el paciente trasplantado de órgano sólido.

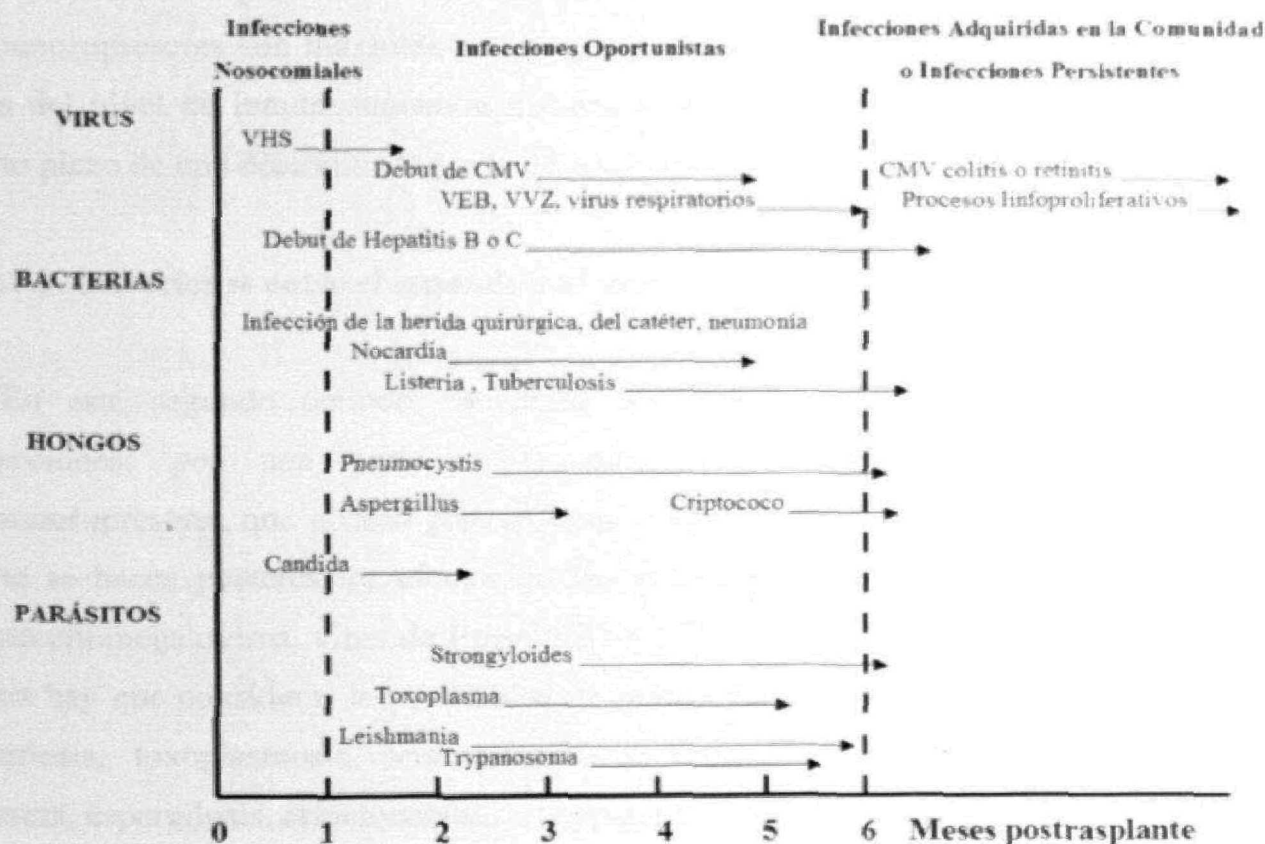
Tabla 3 - Microorganismos causantes de infección en receptores de un trasplante de órgano sólido. Adaptado de Gavalda J et al¹⁵.

BACTERIAS
<p>Infecciones precoces relacionadas con el propio acto quirúrgico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enterobacterias - <i>Pseudomonas</i> spp. - <i>Acinetobacter</i> spp. - <i>Serratia</i> spp. <p>Infecciones en relación con la manipulación nosocomial, especialmente en relación con catéteres de acceso vascular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Staphylococcus</i> spp. - <i>Enterococcus</i> spp. - <i>Streptococcus</i> spp. <p>Infecciones en relación con el estado de inmunodeficiencia celular (o en menor medida humoral):</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Listeria monocitogenes</i> - <i>Nocardia asteroides</i> - <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
HONGOS
<p>Infecciones en relación con el entorno hospitalario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Candida</i> spp. <p>Infecciones en relación con la inmunodeficiencia celular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Aspergillus</i> spp. - <i>Cryptococcus neoformans</i> - <i>Pneumocystis jiroveci</i> - Micosis endémicas
VIRUS
<p>En general relacionados con la patología previa del paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Virus de la hepatitis B - Virus de la hepatitis C <p>En general relacionados con inmunosupresión de tipo celular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Virus del grupo herpes: virus herpes simple 1, virus herpes simple 2, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus varicela-zóster - Virus respiratorios - Virus BK (papovavirus) - Papilomavirus
PARÁSITOS
<p>Infecciones en general relacionadas con inmunosupresión de tipo celular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Leishmania</i> spp. - <i>Toxoplasma gondii</i>

2.2.3. Cronología de las infecciones del paciente trasplantado

Un aspecto importante a tener en cuenta en la asistencia clínica de los pacientes portadores de un trasplante de órgano sólido es la cronología de las infecciones. El esquema más aceptado fue el propuesto inicialmente por el Dr. Rubin del Massachussets General Hospital de Boston (Estados Unidos) para el trasplante renal¹⁷, aunque posteriormente se ha generalizado este esquema para todos los tipos de trasplantes de órgano sólido¹⁸. Según este esquema se pueden dividir las infecciones del paciente trasplantado en tres etapas: el primer mes después del trasplante, entre el segundo y el sexto mes (ambos inclusive) y más de seis meses después del trasplante¹⁸ (Figura 3).

Figura 3 - Cronología de las infecciones después del trasplante de órgano sólido. Adaptado de Fishman JA et al¹⁸.



2.2.3.1. Infecciones en el primer mes después del trasplante

En el primer mes después del trasplante hay que considerar tres tipos de infecciones. En esta etapa hay que valorar la posibilidad de que la infección provenga del propio órgano trasplantado: se ha comunicado casos de transmisión de sífilis, toxoplasmosis, herpes simple, virus linfotrópico de células T humanas (HTLV) 1 y 2, e incluso virus de la rabia¹⁹, pero lo más habitual es la transmisión de infecciones bacterianas o fúngicas que presentara el donante justo antes de su fallecimiento. Estas infecciones pueden afectar a las suturas vasculares, produciendo aneurismas micóticos y dehiscencia de las suturas. Los cultivos tomados tanto del donante como del receptor deben marcar la pauta de profilaxis antimicrobiana en esta etapa peritrasplante¹⁶. Pero más del 90% de las infecciones que ocurren en esta primera etapa son infecciones nosocomiales similares a las que afectarían a otros sujetos (no necesariamente inmunodeprimidos) sometidos al mismo tipo de manipulaciones: infecciones en relación con los catéteres de acceso venoso, del tracto urinario, pulmonares o de la herida quirúrgica. Por último hay que considerar en esta etapa la posibilidad de infecciones oportunistas, aunque estas son excepcionales en este momento. Las dosis de inmunosupresores son máximas en este periodo pero el riesgo de infecciones depende más del nivel de inmunosupresión mantenida a lo largo del tiempo que del efecto a corto plazo de una determinada pauta de inmunosupresores¹⁸.

2.2.3.2. Infecciones entre el segundo y el sexto mes después del trasplante

En este segundo periodo concurren dos factores que determinan el tipo de infecciones: por una parte existe una acción sostenida de los fármacos inmunosupresores que alteran principalmente la inmunidad de tipo celular y por otra parte se hacen patentes los efectos de los denominados "virus inmunomoduladores" como citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y los virus de la hepatitis B y C. En esta etapa hay que considerar la posibilidad de infecciones oportunistas como tuberculosis, listeriosis, toxoplasmosis, leishmaniasis, nocardiosis, infección por *Pneumocystis jiroveci*, aspergilosis, criptococosis o la propia infección por citomegalovirus.

2.2.3.3. Infecciones más de seis meses después del trasplante

En la tercera etapa, superados todos los avatares de los seis primeros meses tras el trasplante, se pueden establecer tres categorías en cuanto al riesgo de infecciones¹⁸: una gran mayoría de sujetos, superior al 80%, no han presentado problemas postquirúrgicos relevantes, no han tenido episodios de rechazo, el funcionamiento del órgano trasplantado es óptimo y han recibido las dosis mínimas imprescindibles de inmunosupresores. Estos pacientes presentan en esta etapa infecciones similares a las de la población general (principalmente infecciones de la vía respiratoria). Pero hasta un 10% de los trasplantados van a presentar infecciones crónicas o progresivas por determinados virus como los de la hepatitis B y C, virus de Epstein-Barr o citomegalovirus. Estos pacientes pueden presentar disfunción del órgano trasplantado, especialmente recidiva de la hepatitis viral sobre el hígado trasplantado, vasculopatía coronaria del injerto cardíaco (en la que se ha implicado la infección por citomegalovirus) o procesos linfoproliferativos en relación con la infección por el virus de Epstein-Barr. Por último existe otro 5%-10% de los trasplantados que alcanzan esta tercera etapa sometidos a inmunosupresión intensa por haber presentado episodios de rechazo agudo o rechazo crónico. En estos casos persiste el riesgo de infección por *Pneumocystis jiroveci*, *Micobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides* o diversas especies de *Aspergillus*¹⁸. Recientemente se ha insistido en la importancia de este subgrupo de pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas en esta etapa tardía²⁰.

El conocimiento de la epidemiología y de los factores de riesgo de las infecciones oportunistas de este grupo de sujetos inmunodeprimidos ha conducido al desarrollo de diversas estrategias de profilaxis: vacunación antineumocócica y antigripal; tratamiento de la infección latente tuberculosa en caso de prueba de tuberculina positiva; administración de cotrimixazol durante varios meses postrasplante como profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci*; programas de profilaxis y tratamiento anticipado de la infección por citomegalovirus²¹; instauración de profilaxis de infección fúngica invasora²² en sujetos trasplantados con determinados factores de riesgo²³.

2.3. Infecciones por virus respiratorios

Estos virus son los responsables de una infección benigna del tracto respiratorio superior conocida como "catarro común". Se trata de la patología más frecuente del ser humano en cualquier lugar del mundo, a pesar de lo cual su estudio nunca ha despertado un gran interés en la comunidad científica. Es una causa importante de morbilidad y su repercusión económica, en forma de horas de trabajo y horas lectivas perdidas, es inmensa. Se calcula que cada año en Estados Unidos unos 25 millones de personas visitan a su médico de familia por una infección no complicada del tracto respiratorio superior y el catarro común justifica 20 millones de jornadas de ausencia laboral y 22 millones de días de ausencia escolar²⁴. Según algunos estudios es la principal causa de absentismo escolar²⁵. En un estudio realizado en diversos Centros de Salud de toda España, las infecciones respiratorias supusieron el 43% de las consultas por procesos agudos²⁶. De estas infecciones respiratorias casi un 30% fue definida como catarro común y fue la categoría más frecuente.

2.3.1. Etiología de las infecciones por virus respiratorios

El catarro común es un cuadro sindrómico común a varios virus de diversas familias. En 1914 W Kruse fue el primero en sugerir que un "agente filtrable" era responsable de los catarros. Indujo infecciones respiratorias a voluntarios sanos mediante la inoculación intranasal de las secreciones respiratorias nasales de sujetos acatarrados²⁷. A partir de los años 50 del siglo XX se desarrollaron las técnicas de cultivo en medio celular que permitieron caracterizar progresivamente los diferentes virus respiratorios. En las últimas dos décadas se han desarrollado las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa que han permitido descubrir nuevos virus como Metapneumovirus²⁸ o nuevas especies de Coronavirus²⁹. Este reciente hallazgo, junto con el hecho de que en más del 25% de estas infecciones no se identifica ningún agente responsable, hace presuponer que deben existir otros virus aún por identificar³⁰.

Los virus responsables del catarro común y su frecuencia relativa se recogen en la Tabla 4. En las series registradas la causa más frecuente es Rinovirus, seguido de Coronavirus, virus de la Gripe, virus Parainfluenza y Virus Respiratorio Sincitial³⁰.

Adenovirus y Metapneumovirus producen un número menor de infecciones. Ocasionalmente se ha descrito el cuadro catarral producido por Enterovirus y Virus Herpes Simple. En un 5% de los casos la infección puede ser simultáneamente por dos virus respiratorios³¹. Esta circunstancia es más frecuente en niños menores de cuatro años y en aquellos con patología pulmonar de base.

Tabla 4 - Virus causantes del catarro común. Adaptado de Falsey AR et al³² y de Wat D et al³³.

Virus	% anual	Periodo de incubación	Periodicidad	Estacionalidad
Rinovirus	30-50%	2-7 días	Anual	Principio de otoño, final de primavera
Coronavirus	10-15%	2-4 días	Cada 2-3 años	Invierno, principio de primavera
Virus de la Gripe	5-15%	1-4 días	Anual	Otoño, invierno
Virus Respiratorio Sincitial	5%	4-5 días	Anual	Otoño hasta principio de primavera
Virus Parainfluenza	5%	3-10 días	Cada 2-3 años	Serotipos 1 y 2 en otoño, serotipo 3 todo el año
Adenovirus	< 5%	4-14 días	¿?	Final de otoño, final de primavera
Enterovirus	< 5%	¿?	¿?	¿?
Metaneumovirus	+/- 2%	¿?	Años alternos	Final del invierno
Etiología desconocida	20-30%			

2.3.2. Vías de transmisión de las infecciones por virus respiratorios

La transmisión de los virus respiratorios se puede producir por: a) contacto directo entre personas; b) a través de objetos; c) mediante aerosoles de partículas de diferente tamaño. Algunos de estos virus pueden sobrevivir en las manos y en determinados objetos durante varias horas³⁴. La supervivencia es mayor sobre objetos con superficies duras y no porosas que sobre pañuelos de algodón o de papel³⁵. En un estudio se demostró que la impregnación de los pañuelos con sustancias virucidas disminuía la transmisión de Rinovirus³⁶.

La posibilidad de transmisión por las diversas vías es diferente según el tipo de virus³⁷: Rinovirus y Virus Respiratorio Sincitial se transmiten principalmente por

contacto directo, por objetos y por partículas aerosolizadas de tamaño mediano o grande. El virus de la Gripe lo hace mediante contacto directo y por partículas de pequeño, mediano y gran tamaño. Las partículas de pequeño tamaño (de menos de 25 μm de diámetro) son capaces de sobrepasar los mecanismos defensivos de la vía respiratoria superior y ser conducidas directamente a los pulmones. Además son capaces de recorrer distancias aéreas mayores. Sin embargo, los virus que son transmitidos por partículas de tamaño mediano o grande precisan para su transmisión de un contacto estrecho con personas enfermas. Los estudios experimentales más recientes en humanos sugieren que en el caso de Rinovirus es más importante la transmisión a través de partículas aerosolizadas que a través de los objetos^{38, 39}, en contra de lo propuesto en los experimentos previos^{40, 41}.

2.3.3. Estudios epidemiológicos sobre infección por virus respiratorios

Las infecciones por virus respiratorios son procesos infecciosos difíciles de estudiar desde el punto de vista epidemiológico por varias razones:

- a) Con frecuencia son infecciones con clínica leve y autolimitada, de modo que en la mayoría de los casos el sujeto que las sufre no requiere de atención médica específica.
- b) La sensibilidad de las pruebas de diagnóstico microbiológico es muy baja y su coste en recursos humanos y materiales muy alto.
- c) Los pacientes (incluso inmunodeprimidos) y con frecuencia los médicos que les atienden no consideran su gravedad potencial.
- d) Su frecuencia es muy alta y clínicamente difíciles de sistematizar, lo que dificulta la clasificación de los episodios.

Desde principios del siglo XX se han realizado varios estudios poblacionales tratando de definir epidemiológicamente este tipo de infecciones⁴. Los tres más destacables son los siguientes:

- a) El estudio de Monto AS et al.^{42, 43} se desarrolló en la localidad de Tecumseh (7.500 habitantes), al sureste del estado de Michigan, en Estados Unidos. Durante dos periodos de tiempo, que globalmente abarcaron 11 años, se seleccionaron de manera rotativa a

familias que eran entrevistadas de manera semanal, por vía telefónica, sobre la presencia de clínica de infección por virus respiratorios y por la necesidad de atención médica derivada de la misma. En el caso de que se detectara una infección activa, de menos de dos días de evolución, se realizaba una toma de exudado orofaríngeo para su estudio microbiológico. Globalmente se detectó una incidencia de 2,4 episodios de infección de vías respiratorias altas por persona y año.

b) El estudio de Badger GF et al.⁴⁴ se realizó en Cleveland, Ohio, Estados Unidos. Se seleccionaron familias voluntarias para recibir semanalmente la visita de una enfermera en su domicilio, a la que informaban de las enfermedades que habían presentado durante esa semana. En este estudio la incidencia detectada fue de 4,1 episodios por persona y año, es decir un 70% mayor que la del estudio de Monto AS et al.⁴². Esta cifra tan elevada nunca ha sido reproducida por estudios posteriores. Este trabajo ha sido criticado por su metodología⁴², ya que las visitas semanales en domicilio y a una población preseleccionada, altamente motivada, pudieron ser factores responsables de esta cifra desproporcionada respecto de otros estudios.

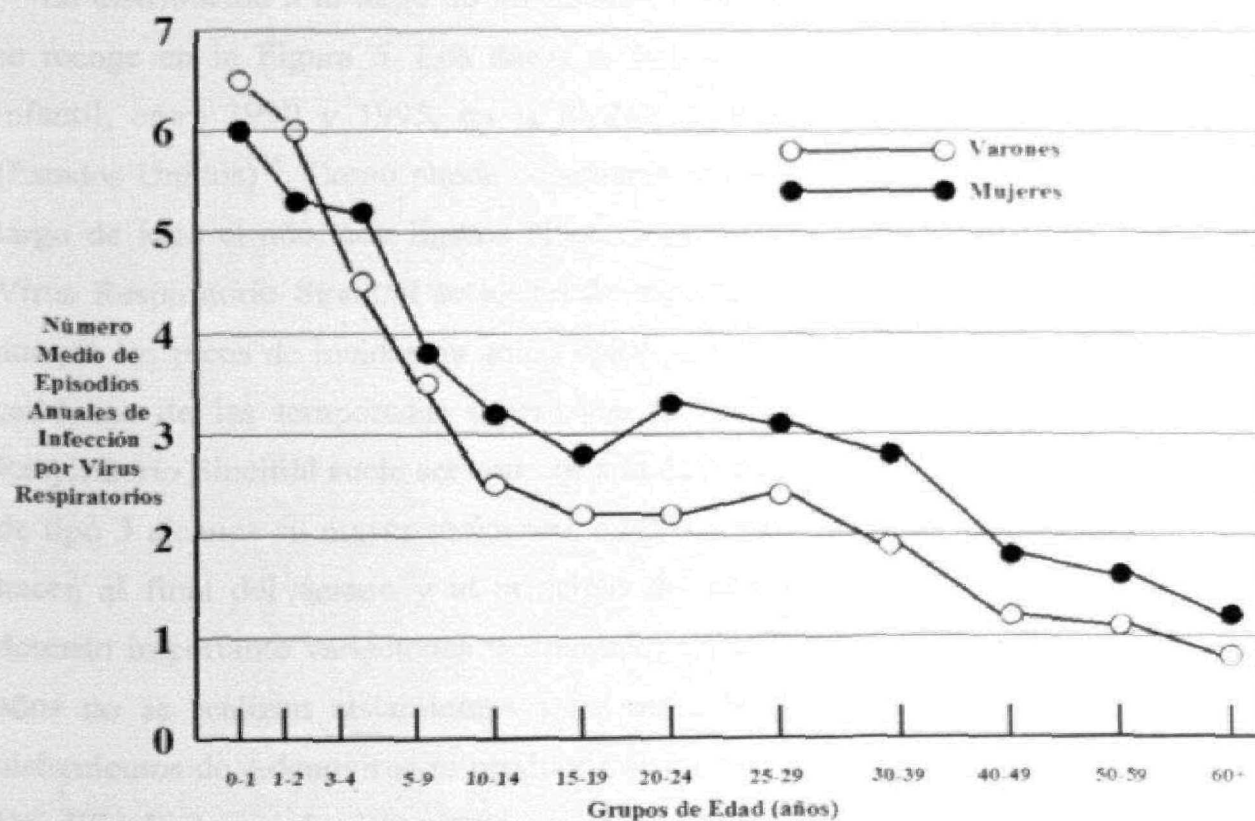
c) Un estudio epidemiológico, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, determinó que la incidencia de infecciones por virus respiratorios fue globalmente de 0,85 episodios por persona y año⁴⁵. Este estudio se realizó mediante entrevistas personales a población estratificada según diversos parámetros. La incidencia registrada fue significativamente menor que en los trabajos previos. Esta circunstancia se explicaría por tratarse de encuestas puntuales, no del seguimiento de una misma cohorte a lo largo del tiempo. Dado que estas infecciones suelen ser benignas y de corta duración, no resulta fácil para un sujeto entrevistado recordar cuántas infecciones catarrales han sufrido a lo largo de un periodo previo de tiempo.

Teniendo en cuenta las limitaciones que se han comentado para cada uno de estos estudios, se considera que por su diseño los resultados del estudio de Monto AS et al.⁴² son los que probablemente más se acercan a la realidad. Es el estudio que se ha tomado como referencia en diferentes revisiones sobre la materia^{30, 46} y el que se emplea como referencia en el presente estudio en pacientes trasplantados.

2.3.4. Epidemiología y factores de riesgo

En el estudio de Monto AS et al.⁴² se observó que el factor fundamental que determina la incidencia de las infecciones por virus respiratorios es la edad (Figura 4). El número de episodios es máximo en los menores de un año, con una media de más de seis episodios anuales y descende paulatinamente hasta una media de menos de un episodio anual en los mayores de 60 años. La única excepción es el ligero aumento que se produce en la incidencia en los adultos jóvenes (entre 20 y 30 años). La razón de este aumento es que estos jóvenes son los padres de los niños en los que se produce la máxima incidencia. En todos los grupos de edad, salvo en los más pequeños, la incidencia es mayor en las mujeres que en los varones. Esta diferencia se acentúa todavía más en los adultos jóvenes, por ser las madres las que más estrechamente están en contacto con sus hijos durante su primer año de vida. En el estudio de Monto AS et al. la incidencia también fue mayor en aquellas madres que no trabajaban fuera de sus casas que en las que sí lo hacían⁴².

Figura 4 – Incidencia de infecciones por virus respiratorios según edad y sexo. Tomado de Monto AS et al.⁴².

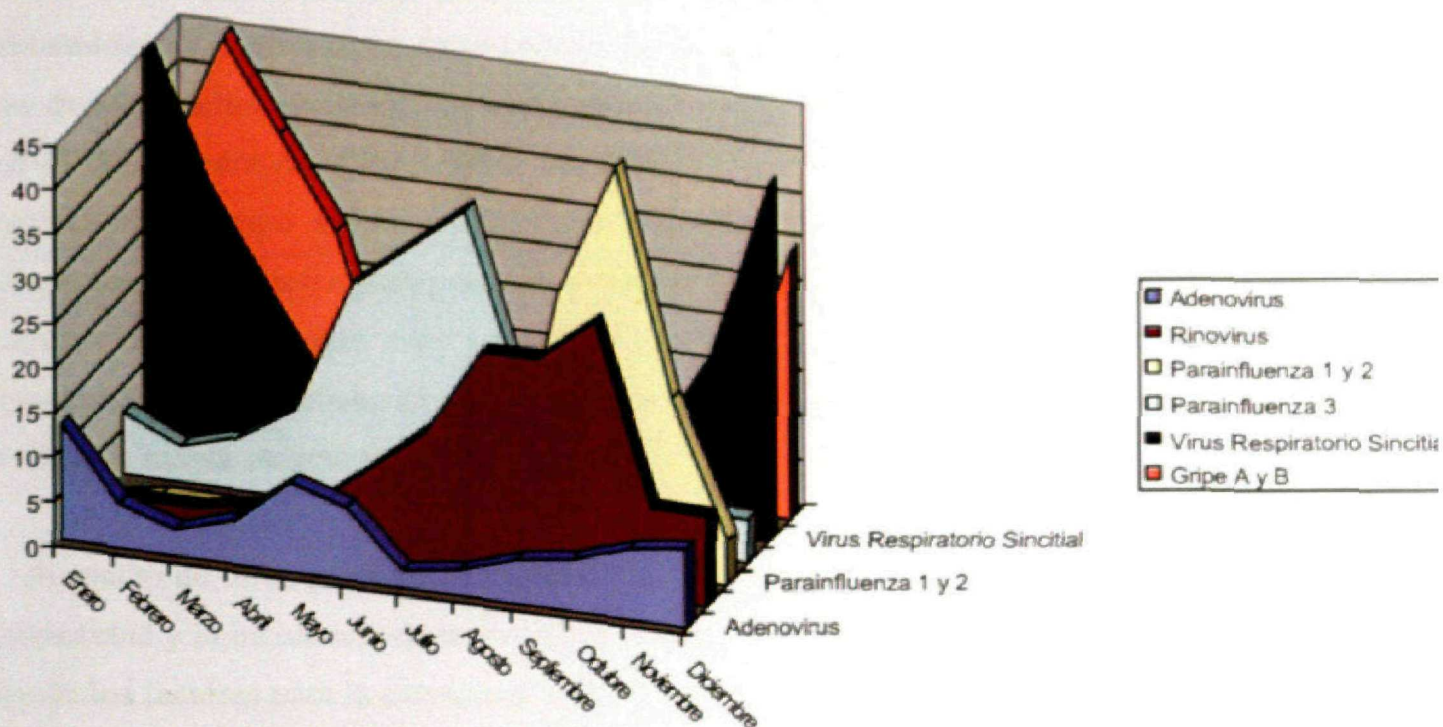


En ese mismo estudio se encontró una relación significativa entre ingresos económicos e incidencia de infección por virus respiratorios. En aquellas familias con menores ingresos la incidencia de estas infecciones era mayor. La explicación más probable para esta relación es el mayor hacinamiento de las familias con menos recursos. En otro estudio se demostró una relación significativa entre el número de personas que comparten un mismo dormitorio y la incidencia de infección por virus respiratorios⁴⁷.

La distribución de la incidencia de los diferentes virus durante los meses del año varía de manera sustancial según la latitud en la que se realice el estudio. En zonas tropicales la incidencia aumenta durante la estación de lluvias. En latitudes intermedias la máxima incidencia se produce durante los meses de invierno. España se encuentra situada en una zona de latitud intermedia en el hemisferio norte, similar a la de Estados Unidos, por lo que serían aplicables los resultados de los estudios realizados en aquel país.

La distribución a lo largo de los meses del año de los principales virus respiratorios se recoge en la Figura 5. Los datos se basan en un estudio realizado en población infantil, entre 1990 y 1995, en la ciudad de Rochester del estado de Nueva York (Estados Unidos)⁴⁶. Como puede observarse se realizan aislamientos de Rinovirus a lo largo de todo el año, con ligeros picos en primavera y otoño. El virus de la Gripe y Virus Respiratorio Sincitial se aíslan de manera preferente en los meses de invierno, aunque los picos de incidencia anual epidémica de ambos virus no suelen coincidir en cada una de las temporadas invernales: la epidemia anual de infección por Virus Respiratorio Sincitial suele ser anterior a la del virus de la Gripe. El virus Parainfluenza de tipo 3 alcanza su mayor incidencia en primavera, mientras que los de tipo 1 y 2 lo hacen al final del verano y al principio del otoño. Para virus Parainfluenza se han descrito importantes variaciones interanuales en su incidencia, de modo que en algunos años no se realizan aislamientos y en otros se producen brotes epidémicos⁴⁸. Los aislamientos de Adenovirus se producen de manera uniforme a lo largo de todo el año. La dificultad en el aislamiento de Coronavirus dificulta el conocimiento de su distribución estacional.

Figura 5 – Distribución mensual de las infecciones por virus respiratorios.
Adaptado de Treanor JJ⁴⁶.



Los picos epidémicos de infección por Virus Respiratorio Sincitial y virus de la Gripe se producen en los meses de invierno. Pero hasta el momento no se ha podido aclarar a qué se debe esta distribución estacional de las infecciones⁴. Según algunos autores esta relación podría deberse a la mayor susceptibilidad frente a los virus del epitelio nasal sometido a menores temperaturas⁴⁹. Sin embargo, estudios experimentales de inoculación a voluntarios humanos han demostrado que no existe una relación directa entre la temperatura ambiental y la posibilidad de desarrollo de la enfermedad ni de la gravedad de la misma⁵⁰. En un estudio realizado en una base de investigación en la Antártida no se demostró una mayor incidencia ni gravedad de infecciones por virus respiratorios en sujetos expuestos a temperaturas extremadamente bajas⁵¹. Tampoco en el estudio clásico de Paul JH et al. realizado en la isla noruega de Spitsbergen⁵² se demostró esta relación. En este estudio de una isla del Ártico y en otros realizados en la Antártida⁵³ se ha objetivado una baja incidencia de infecciones por virus respiratorios en poblaciones aisladas durante los meses invernales en esas regiones. Por tanto la aparición de mayor número de infecciones respiratorias en los meses con temperaturas más bajas podría depender de otros factores, independientes de la propia temperatura. Esta es una cuestión no completamente resuelta, pero parece que la explicación más

probable para este fenómeno es el mayor hacinamiento de las personas durante el periodo invernal. La variación estacional de las infecciones por virus respiratorios parece estar en relación con la conducta del ser humano en función de las variaciones climatológicas, más que en relación con los propios parámetros meteorológicos⁵⁴. En uno de los estudios realizados en la Antártida⁵¹ la incidencia de infecciones respiratorias fue el doble entre aquellos sujetos sometidos a un mayor hacinamiento (convivencia durante más tiempo en un espacio más pequeño y peor ventilado) que en aquellos menos hacinados (actividades comunes menos frecuentes, mayor espacio físico en los dormitorios y barracones más grandes y mejor ventilados). En otros trabajos se ha demostrado que también el hacinamiento en el lugar de trabajo condiciona una incidencia mayor de este tipo de infecciones⁵⁵.

Respecto de otros parámetros meteorológicos, no parece existir una relación entre la pluviosidad y la incidencia de infecciones respiratorias²⁵, aunque según algunos trabajos uno de los factores para la transmisión de Rinovirus sería la humedad relativa del aire³⁴.

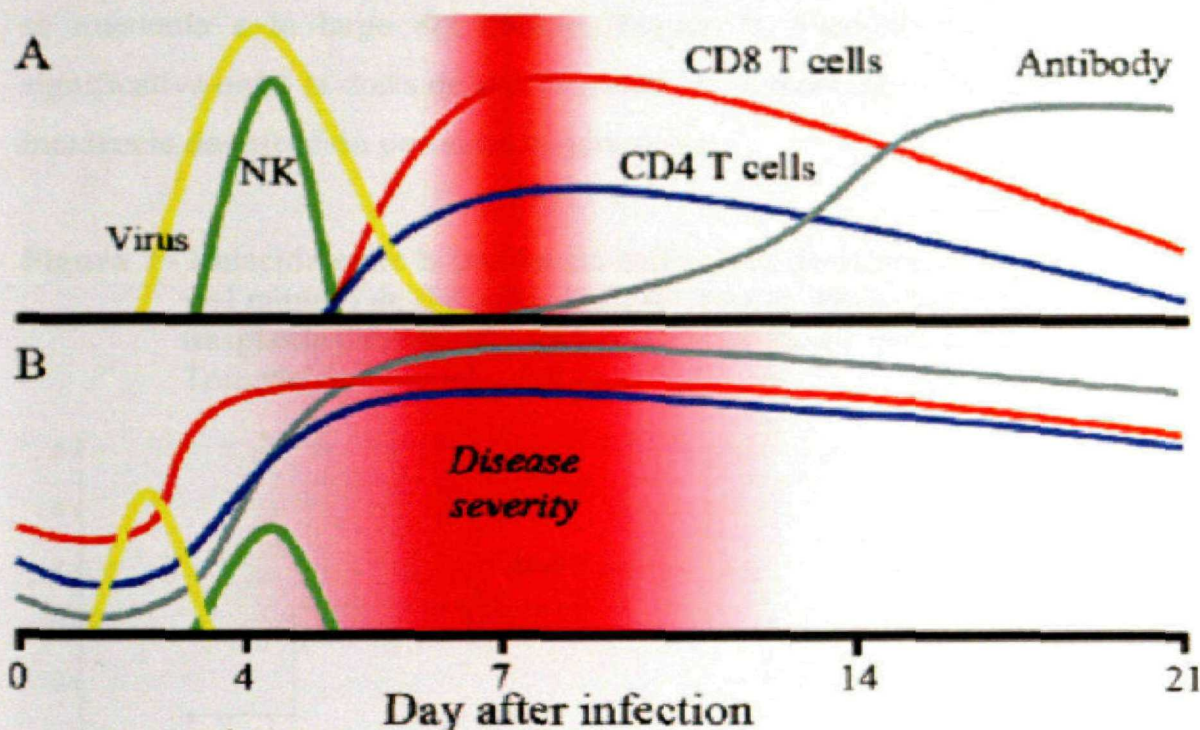
En algunos estudios se ha detectado una incidencia de catarro común hasta tres veces mayor en aquellos sujetos "estresados"⁵⁶, entendiendo el estrés como una mayor dificultad para afrontar las diferentes situaciones de la vida diaria. En un estudio de exposición experimental a virus respiratorios se demostró que el consumo de tabaco aumentaba el riesgo tanto de infección por el virus como de desarrollo de un cuadro clínicamente significativo después de la infección⁵⁷. El consumo de alcohol podría ser un factor protector⁵⁸ (especialmente el consumo de vino tinto). El consumo de alimentos ricos en vitamina C no ha demostrado prevenir la incidencia de infecciones por virus respiratorios⁵⁹.

2.3.5. Respuesta inmunológica

Los estudios más detallados se han realizado sobre la infección por Virus Respiratorio Sincitial⁶⁰, por la importancia de esta infección en la edad infantil. Los resultados podría ser extrapolable a otras infecciones por virus respiratorios. Se ha sugerido que los síntomas y los signos de las infecciones por virus respiratorios estarían mediados más por la respuesta del sistema inmunológico que por el efecto citopático sobre el epitelio respiratorio del propio virus infectante. Esto se ha comprobado

clínicamente al detectarse que el pico de carga viral con frecuencia precede al periodo de máxima enfermedad clínica. Sin embargo el cuadro clínico coincide con la máxima infiltración de los tejidos por células inflamatorias y la máxima liberación de mediadores inmunológicos, principalmente IL-2⁶⁰. Según estos estudios la respuesta inmunológica frente a este tipo de infección estaría determinada principalmente por la inmunidad de tipo celular (linfocitos T)⁶¹. En la Figura 6 se resume la respuesta inmunológica frente a la infección por Virus Respiratorio Sincitial, tanto en la primoinfección (gráfico A) como en las reinfecciones o infecciones del sujeto previamente vacunado (gráfico B). En el caso de la primoinfección la carga viral alcanzada es mayor. Las células dendríticas del epitelio respiratorio actúan como células presentadoras de antígenos en los órganos linfoides y desencadenan la respuesta de los linfocitos T, momento en el que se produce la máxima expresión clínica de la infección. En sujetos previamente expuestos al virus la replicación viral es menor y su eliminación ocurre más rápidamente, sin embargo la respuesta inmunológica celular es mayor y la liberación de citoquinas más importante. Esto justifica que en este caso las manifestaciones clínicas sean mayores. Respecto de la inmunidad humoral, como puede observarse en la Figura 6 la producción de anticuerpos es tardía cuando se produce la infección inicial, de modo que su papel es secundario en ese momento para el control de la infección viral. Sin embargo sí que resulta fundamental para la protección frente a ulteriores infecciones por el mismo tipo de virus respiratorio⁶².

Figura 6 - Respuesta inmunológica frente a la infección por Virus Respiratorio Sincitial. Tomado de Openshaw PJ et al⁶⁰.



Antibody – anticuerpos

CD8 T – linfocitos T CD8 positivos

CD4 T – linfocitos T CD4 positivos

NK – linfocitos “natural killer”

Disease severity – gravedad de la enfermedad

Day after infection – día tras la infección

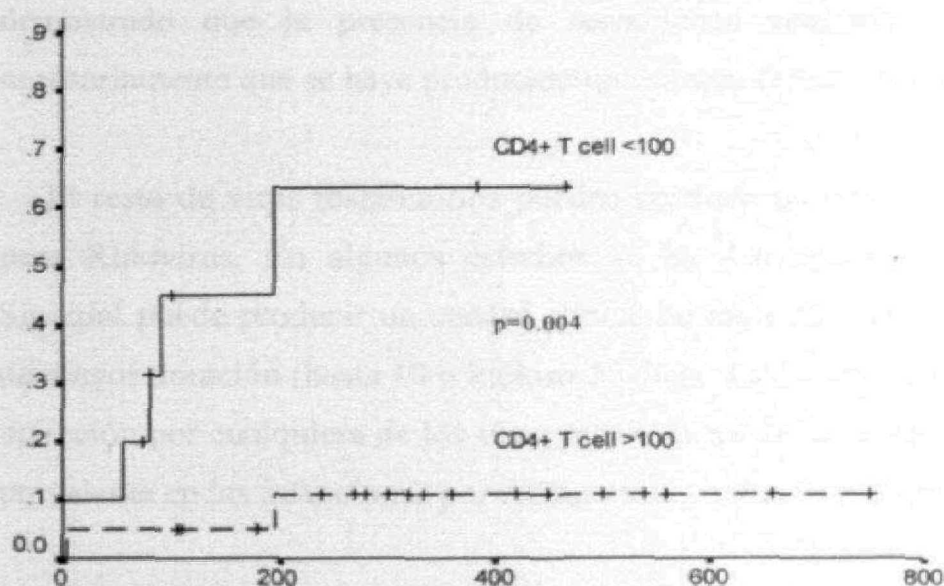
A – Infección primaria de un individuo no vacunado

B – Infección de repetición en un sujeto previamente sensibilizado o infección en un vacunado

En sujetos inmunodeprimidos, previamente expuestos, esa respuesta de la inmunidad celular está disminuida por acción de los propios fármacos inmunosupresores. Por ello las manifestaciones clínicas mediadas por la respuesta inflamatoria son menos aparentes que en sujetos inmunocompetentes. Sin embargo, esa misma disminución de la respuesta inmunológica es responsable de que se prolongue el tiempo en el que el sujeto porta al virus responsable en su epitelio respiratorio (incluso durante semanas)⁶³. Esta infección prolongada podría favorecer la posibilidad de diseminación de la infección hacia zonas inferiores del tracto respiratorio. En un trabajo se estudió a pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos que habían sido sometidos a depleción de linfocitos T mediante alemtuzumab⁶⁴. En este estudio se demostró que aquellos pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ totales inferiores a 100 por mm³

presentaron una incidencia acumulada de infecciones por virus respiratorios significativamente mayor ($p = 0,004$), principalmente cuando la depleción de linfocitos se mantenía a lo largo del tiempo (Figura 7). También se demostró una relación significativa entre la dosis de alemtuzumab, el número de linfocitos T CD4+ totales y la incidencia de infección por virus respiratorios.

Figura 7 - Relación entre la incidencia acumulada de infecciones por virus respiratorios y el número de linfocitos T CD4+ totales. Pacientes receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos y tratados con alemtuzumab. Tomado de Chakrabarti S et al⁶⁴.



Eje de abscisas: días transcurridos desde el trasplante de progenitores hematopoyéticos
Eje de ordenadas: incidencia acumulada de infecciones por virus respiratorios

En los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido se emplean fármacos que principalmente producen inmunosupresión de tipo celular. Desde un punto de vista inmunofisiopatológico son sujetos con mayor riesgo de infección por este tipo de virus y de presentar una respuesta inmunológica alterada frente a estos microorganismos.

2.3.6. Cuadro clínico de las infecciones por virus respiratorios

El periodo de incubación, entre la inoculación del virus respiratorio y el desarrollo del cuadro clínico, puede variar de manera importante entre los diferentes virus implicados. Se ha demostrado que la clínica puede comenzar en menos de 10-12 horas en el caso de infección por Rinovirus, mientras que oscila entre 1 y 7 días en el caso del

virus de la Gripe³⁰. En el catarro común el cuadro clínico alcanza su máxima expresión a los 2-3 días de iniciarse y disminuye rápidamente a partir de ese momento. En el caso de la infección por virus de la Gripe la duración habitual de la clínica es de entre 7 y 10 días.

La infección por Rinovirus comienza típicamente con molestias faríngeas que se acompañan rápidamente de sensación de ocupación nasal y rinorrea, tos por irritación de la mucosa faríngea y estornudos por irritación de la mucosa nasal. La secreción nasal suele ser inicialmente de tipo acuoso y posteriormente se torna más espesa. Se ha demostrado que la presencia de secreciones verdosas o purulentas no implica necesariamente que se haya producido una sobreinfección bacteriana⁶⁵.

El resto de virus respiratorios pueden producir un cuadro clínico similar al descrito para Rinovirus. En algunos estudios se ha demostrado que el Virus Respiratorio Sincitial puede producir un cuadro clínico de infección de vías respiratorias superiores de mayor duración (hasta 10 o incluso 15 días). La presencia de fiebre es frecuente en la infección por cualquiera de los virus respiratorios en los niños⁶⁶, aunque de manera más prevalente en las infecciones por Adenovirus y virus de la Gripe.

El cuadro clínico de infección por virus de la Gripe puede producir un cuadro de infección limitada al tracto respiratorio superior, similar al de otros virus respiratorios, pero con frecuencia la infección por este virus se acompaña de otra sintomatología sistémica como fiebre, astenia y mialgias. En los últimos años, se ha estudiado con especial detalle el cuadro clínico de la infección gripal, en busca de una combinación de síntomas y signos que presente un alto valor predictivo de infección por virus de la Gripe. La importancia actual del reconocimiento del cuadro clínico de infección gripal se debe a que los sujetos con esta infección podrían beneficiarse del empleo empírico de tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa⁶⁷⁻⁷¹. Estos estudios coinciden en señalar que el valor predictivo positivo de los síntomas y signos aumenta considerablemente cuando éstos se producen en un contexto epidemiológico adecuado, es decir durante la temporada anual de infección gripal en la comunidad. Desde el punto de vista clínico los datos que aumentan de manera estadísticamente significativa ($p < 0,05$) la posibilidad de infección por virus de la Gripe son: la presencia de fiebre (riesgo relativo 3,8 veces mayor), fiebre y tos (riesgo relativo 5,0 veces mayor) y por último fiebre, tos

y comienzo agudo (riesgo relativo 5,4 veces mayor)^{67, 70}. En el estudio de Monto AS et al.⁶⁹ la simple presencia de fiebre presentó un valor predictivo positivo del 76% para el diagnóstico de infección por el virus de la Gripe. La combinación de fiebre y tos presentó un valor predictivo positivo para infección documentada por virus de la Gripe que osciló entre el 79%⁶⁹ y el 86%⁶⁸. En un estudio en adultos sanos presentaron fiebre 14/54 pacientes con infección por virus de la Gripe A o B frente a 0/28 y 0/12 con infección por Picornavirus o Virus Respiratorio Sincitial respectivamente ($p < 0,05$)⁷². En otro estudio en adultos sanos presentaron una temperatura superior a 37,8° C el 28% de los que tuvieron infección por Virus Respiratorio Sincitial frente al 73% de los infectados por virus de la Gripe ($p < 0,001$)⁷³. Es importante recordar que se debe ser cuidadoso para no confundir un proceso febril respiratorio con otras enfermedades infecciosas potencialmente graves y con clínica en ocasiones similar, como la neumonía adquirida en la comunidad.

Otro aspecto a tener en cuenta es la distinción entre las infecciones faríngeas producidas por virus respiratorios y las producidas por bacterias, especialmente por *Streptococcus pyogenes*. En algunos estudios se señalan los siguientes datos como más sugestivos de faringitis estreptocócica que de faringitis por virus respiratorios: temperatura superior a 39,5° C, odinofagia grave con dificultad para la deglución, presencia de exudado faríngeo, adenopatías laterocervicales dolorosas, ausencia de tos y ausencia de rinorrea⁷⁴.

2.3.7. Complicaciones de las infecciones por virus respiratorios

En general el catarro común es una enfermedad de corta duración y autolimitada. Pero en ocasiones se puede acompañar de complicaciones por el propio virus o por sobreinfección bacteriana.

En los niños una complicación frecuente por sobreinfección bacteriana es la otitis media aguda, que ocurre en alrededor de un 20% de los casos⁷⁵. Otra complicación a tener en cuenta es la sinusitis. Se ha postulado que podría estar producida por el propio virus respiratorio en la gran mayoría de los casos. Este hecho ha sido demostrado mediante estudios radiológicos en pacientes con catarro común⁷⁶. En este estudio la mayoría de los pacientes con sinusitis atribuida al propio virus respiratorio no tuvieron

manifestaciones clínicas diferentes de aquellos que no presentaron ocupación de los senos en la radiografía. Sin embargo aquellos con sinusitis por sobreinfección bacteriana presentaron clínica como dolor en el área maxilofacial o en la arcada dentaria superior. Si se emplea la tomografía computerizada se pueden encontrar alteraciones en los senos paranasales en hasta un 87% de los casos⁷⁷. En este estudio esas alteraciones habían desaparecido, sin tratamiento antibiótico, en las pruebas de imagen repetidas a los 14 días (en la mayoría de los casos las infecciones fueron por Rinovirus).

La infección del tracto respiratorio inferior y la neumonía pueden producirse por la propia infección viral o por sobreinfección bacteriana. Se ha implicado a los virus respiratorios⁷⁸ en casos de neumonía y bronquiolitis en niños menores de cinco años⁷⁹; en exacerbación de asma en niños mayores y adultos jóvenes⁸⁰; en exacerbación de la clínica respiratoria en niños con fibrosis quística⁸¹; en neumonía, exacerbación de enfermedad obstructiva crónica⁸²; y exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva en ancianos. En ocasiones se han descrito casos mortales de infección por virus de la Gripe en sujetos jóvenes y previamente sanos⁸³. En un estudio prospectivo realizado en ancianos y en adultos con enfermedades cardiopulmonares de base, se ha implicado al Virus Respiratorio Sincitial en el 10,6% de los ingresos por neumonía, el 11,4% de los ingresos por reagudización de enfermedad obstructiva crónica, en el 5,4% de los ingresos por insuficiencia cardíaca congestiva y en el 7,2% de los ingresos por asma⁸⁴. Metapneumovirus también ha sido recientemente implicado en la etiología de la patología respiratoria de los adultos⁸⁵ (neumonía adquirida en la comunidad y reagudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Algunos autores han señalado la importante repercusión económica y de utilización de recursos que suponen estas infecciones complicadas por virus respiratorios en los adultos⁸⁶.

Se han identificado los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de neumonía por virus de la Gripe⁸⁷: edad superior a 65 años, enfermedades cardiopulmonares de base, diabetes mellitus, insuficiencia renal, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, tratamiento prolongado con esteroides por vía sistémica y embarazo (especialmente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo). Los sujetos con infección de vías respiratorias bajas por virus de la Gripe presentan también un alto riesgo de sobreinfección bacteriana por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*: neumococo es la causa más frecuente de neumonía por

sobreinfección bacteriana en la infección gripal (29% al 48% de los casos) seguido por *S aureus* (7% al 40% de los casos)⁸⁸.

Son diversos los factores que se han estudiado para justificar el riesgo de sobreinfección bacteriana en el caso de infección por virus respiratorios, en especial por el virus de la Gripe⁸⁹. Entre estos factores se ha señalado que: la destrucción del epitelio respiratorio inducido por el virus facilita la adhesión bacteriana y que la inmunosupresión inducida por la infección viral actuaría como desencadenante. También se ha señalado que la respuesta inmunológica que se desencadena como consecuencia de la infección viral aumentaría la expresión de ciertas moléculas que las bacterias emplean como receptores⁸⁹. En estudios experimentales se ha demostrado que la proteína neuraminidasa de la cápside viral produce una exposición de los receptores de neumococo en las células del epitelio del huésped, mediante la destrucción de los ácidos siálicos terminales de dichos receptores. Esta relación entre la acción de la neuraminidasa y la sobreinfección por neumococo ha sido demostrada tanto en estudios *in vitro* como con animales y en estudios epidemiológicos^{89, 90}.

Respecto del Virus Respiratorio Sincitial se han señalado los siguientes factores de riesgo de progresión a enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores en la infancia⁹¹: niños menores de tres meses especialmente los prematuros, niños con displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas o fibrosis quística.

Las complicaciones en relación con la infección por virus respiratorios se han descrito de manera preferente con virus de la Gripe y Virus Respiratorio Sincitial^{48, 92}. En un estudio realizado sobre 1.195 pacientes adultos ingresados por neumonía adquirida en la comunidad, se identificó serológicamente infección por virus de la Gripe en el 5,4% de los casos y Virus Respiratorio Sincitial en el 4,4% de los casos⁹³. Pero también se ha descrito complicaciones por otros patógenos como Adenovirus⁹⁴, virus Parainfluenza⁹⁵, Metapneumovirus^{96, 97} y de manera excepcional con Rinovirus⁹⁸.

2.3.8. Diagnóstico microbiológico

Hasta bien avanzado el siglo XX la única manera de demostrar la presencia de los virus respiratorios era reproduciendo la infección en seres humanos⁹⁹. Los virus son

microorganismos que precisan de la infección de células para su replicación, por lo que no pueden ser cultivados de manera aislada, sino en medios de cultivo celulares.

Actualmente se pueden clasificar en cinco grupos las técnicas para el diagnóstico microbiológico de los virus respiratorios: a) Cultivo en medios celulares; b) Técnicas de inmunofluorescencia que detectan antígenos de los virus (técnica de "shell vial"); c) Técnicas de reacción en cadena de la polimerasa que detectan el material genético de los virus; d) Técnicas de "diagnóstico rápido" que detectan antígenos de los virus mediante ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay); e) Técnicas serológicas que detectan la presencia de anticuerpos frente al virus responsable.

Para el diagnóstico de la infección por virus respiratorios las muestras adecuadas son las secreciones mucosas que se producen en el tracto respiratorio con la infección viral. En caso de infección del tracto respiratorio superior se puede intentar el aislamiento de los virus en secreciones nasales y/o en exudado faríngeo. En caso de infecciones del tracto respiratorio inferior las muestras más adecuadas son las tomadas directamente de los pulmones mediante broncoscopia.

2.3.8.1 Cultivo en medio celular

El cultivo en medio celular se sigue considerando el "patrón oro" para el diagnóstico de la infección por virus respiratorios³⁰ pero presenta como principal inconveniente la lentitud en la obtención de los resultados, que oscila entre 3 y 14 días desde su incubación. En un estudio reciente¹⁰⁰ en más del 49% de los casos el resultado no fue positivo hasta 4 - 14 días después de su recepción en el laboratorio. Este retraso impide en la mayoría de los casos la posibilidad de tomar medidas terapéuticas basadas en esta técnica. Su ventaja es que es más barata que otras técnicas (cálculos recientes lo estiman en unos 28 \$ incluyendo el propio cultivo y la técnica de "shell vial"¹⁰⁰) y no muy demandante para el personal del laboratorio (unos 25 minutos por muestra¹⁰⁰).

2.3.8.2. Técnica de inmunofluorescencia

La técnica de detección de antígenos de los virus mediante técnica de inmunofluorescencia ("shell vial") se puede realizar directamente sobre las secreciones

respiratorias recibidas en el laboratorio o en el propio cultivo en medio celular. En el primer caso la sensibilidad de la técnica es menor pero se pueden tener los resultados en el mismo día en el que se procesa la muestra. En el segundo caso el rendimiento de la prueba es mayor y presenta la ventaja sobre el cultivo de que los resultados estén disponibles en 48 horas, lo que en ocasiones sí puede permitir la toma de decisiones terapéuticas con el paciente¹⁰¹.

2.3.8.3. Técnica de reacción en cadena de la polimerasa

La reacción en cadena de la polimerasa es la técnica microbiológica con la que se ha obtenido un mayor rendimiento del diagnóstico microbiológico. Algunos virus como Metapneumovirus sólo pueden ser diagnosticado mediante este tipo de prueba. Pero su empleo en la rutina diaria presenta importantes limitaciones: el coste del equipo comercial empleado (80 a 90\$ por muestra¹⁰⁰) y la inversión en tiempo y personal técnico que requiere (al menos una persona dedicada a tiempo completo durante dos jornadas de trabajo). Según algunos autores el coste global de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa supondría un 150% más que el cultivo en medio celular¹⁰². El mantener en el laboratorio una infraestructura (en recursos humanos y materiales) para la realización de la técnica en el mismo día que se reciben las muestras clínicas, resulta inviable para los laboratorios de virología clínica. Con la técnica actualmente disponible el interés de la misma se limita a la investigación clínica o a los estudios epidemiológicos (tal vez en casos concretos de situación epidémica o de brotes de infección nosocomial en unidades de inmunodeprimidos podría estar justificado su empleo en la rutina diaria).

Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa presentan una sensibilidad mayor que el cultivo en medio celular. Existe una buena correlación entre los resultados de esta técnica y los del cultivo en medio celular. Estos aspectos han sido demostrados en diversos subgrupos poblacionales como niños con sospecha de infección de vías respiratorias altas¹⁰³, niños ingresados con infección respiratoria^{104, 105}, adultos con tumores hematológicos^{106, 107}, adultos ingresados por neumonía¹⁰⁸ y en muestras de diversa procedencia¹⁰⁹⁻¹¹².

2.3.8.4. Técnicas de detección rápida de antígenos

La detección rápida de antígenos de los virus en las muestras de exudado respiratorio mediante "ELISA" es una técnica sencilla de realizar y los resultados pueden estar disponible en tan solo 20 minutos. Según algunos cálculos su coste supondría sólo un 50% de lo requerido para las técnicas de cultivo en medio celular¹⁰². Actualmente esta técnica está disponible comercialmente para el diagnóstico de Virus Respiratorio Sincitial y para el virus de la Gripe tipo A y B.

En el caso del Virus Respiratorio Sincitial, las técnicas de detección rápida de antígeno han demostrado ser aceptablemente sensibles en la población infantil: 84% respecto del cultivo en medio celular. En el caso de los adultos (estudios realizados en pacientes con tumores hematológicos o sometidos a trasplante de médula ósea) la sensibilidad de esta prueba en muestras de lavado nasal y exudado faríngeo, fue de tan solo un 15% en relación con el cultivo en medio celular¹¹³.

En el caso del virus de la Gripe, sobre muestras respiratorias de diversa procedencia, esta técnica ha demostrado una sensibilidad de tan solo el 54%, tomando a las técnicas de cultivo celular como "patrón oro", pero con una excelente especificidad (cercana al 100%)¹¹⁴. En otros estudios se han obtenido resultados similares (sensibilidad del 62% en relación al cultivo celular)¹¹⁵.

La técnica de "ELISA" tiene una sensibilidad aún más baja que la del cultivo en medio celular pero es la única que permite tener resultados inmediatos y esto le dota de una gran importancia clínica. En el caso de infección por virus de la Gripe es la única técnica que permite el diagnóstico etiológico de la infección en la "ventana de oportunidad" terapéutica.

2.3.8.5. Técnicas serológicas

Las técnicas serológicas son la prueba diagnóstica más antigua para el diagnóstico de las infecciones por virus respiratorios. Sólo permiten el diagnóstico retrospectivo de las infecciones por lo que su utilidad clínica es limitada. La presencia de IgM positiva frente a determinado virus sería indicativo de una infección aguda. La prueba alternativa

para el diagnóstico serológico sería la detección de un incremento de al menos cuatro veces del título de IgG frente a determinado virus a las cuatro semanas de iniciarse el cuadro clínico. Los resultados serológicos siempre deben ser interpretados con cautela, pues en el caso de la IgM los títulos pueden permanecer elevados un tiempo prolongado tras el cuadro agudo de infección y en el caso de la IgG puede no haber incremento de los títulos a pesar de nuevas reinfecciones³³. En el caso de pacientes vacunados frente al virus de la Gripe la respuesta inmunológica puede ser inducida por la propia vacuna, sin que indique necesariamente que se haya producido una infección por el virus salvaje.

2.3.9. Tratamiento sintomático

La infección de vías respiratorias superiores está producida por multitud de virus con diferentes mecanismos patogénicos. Hasta el momento ha sido imposible el desarrollo de una pauta terapéutica universal.

A pesar de tratarse de una enfermedad producida por virus sigue siendo frecuente la prescripción de antibióticos para el tratamiento del catarro común. Dada la alta incidencia de esta patología, esto conlleva un alto coste económico, social y de generación de resistencias bacterianas.

En un metanálisis avalado por la Colaboración Cochrane se concluyó que el empleo de antibióticos no disminuía la duración del cuadro clínico del catarro común ni alteraba la posibilidad de sobreinfección bacteriana, sin embargo se asociaba a un número significativamente mayor de efectos adversos¹¹⁶. En un estudio observacional y retrospectivo realizado en diversos Centros de Salud de Murcia en 1995, se encontró una prescripción inadecuada de antibióticos en el 49% de los procesos infecciosos respiratorios¹¹⁷. En el editorial acompañante se insiste en la necesidad de incrementar la calidad de la atención que se presta para el tratamiento de estas infecciones por virus respiratorios¹¹⁸.

Ante la ausencia de un tratamiento etiológico realmente eficaz para esta patología, se han recomendado a lo largo de los tiempos multitud de terapias sintomáticas. En pocos casos estos tratamientos han demostrado su utilidad desde un punto de vista científico³⁰.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol puede ser beneficioso para el control de la odinofagia, la fiebre, la cefalea, las mialgias y posiblemente para la tos¹¹⁹.

El tratamiento sintomático de la congestión nasal con aire caliente humidificado ha sido estudiado en varios ensayos con resultados contradictorios, por lo que en un reciente metanálisis se señala la necesidad de desarrollar un estudio prospectivo aleatorizado y ciego¹²⁰.

La molestia más frecuente que refieren los sujetos con catarro común es la presencia de congestión nasal y rinorrea. Para el tratamiento de esta sintomatología se pueden emplear aminas vasoconstrictoras tanto por vía tópica intranasal como por vía sistémica. Los más empleados por vía tópica intranasal son oximetazolina y xilometazolina. Su principal adversidad es la posibilidad de generar un "efecto rebote". En una reciente revisión de la Colaboración Cochrane se recomienda su empleo en una única dosis, sin que la administración repetida a lo largo de varios días haya demostrado ser beneficiosa¹²¹. Las aminas simpaticomiméticas administradas por vía sistémica sólo deben utilizarse a bajas dosis. La más empleada en España es la fenilpropanolamina.

El empleo de antihistamínicos de primera generación (no los de segunda) ha demostrado reducir también la congestión nasal y la rinorrea, pero presentan como contrapartida el riesgo de inducir somnolencia, sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento o visión borrosa. El efecto beneficioso podría deberse más a su acción anticolinérgica que a la antihistamínica¹²². Dado que sus efectos adversos son mayores que los beneficios su empleo con esta indicación cada vez es menos frecuente.

El empleo de esteroides, ya sea por vía tópica o por vía oral, no ha demostrado beneficio en el tratamiento del catarro común^{123, 124}. Tampoco en infecciones graves por Virus Respiratorio Sincitial en niños pequeños se ha demostrado el beneficio de este tratamiento¹²⁵.

La utilización de mucolíticos y expectorantes no se ha demostrado que sea más beneficiosa que la simple hidratación mediante la ingesta adecuada de líquidos³⁰.

El tratamiento con compuestos que incluyen vitamina C en su composición es una medida terapéutica muy extendida. Sin embargo en una revisión de la Colaboración Cochrane, actualizada en 2004, se concluye que el inicio de este tratamiento ante un cuadro sintomático en una dosis de cuatro gramos diarios no demostró ningún beneficio y que los resultados fueron equívocos con una dosis de ocho gramos diarios¹²⁶.

El empleo de compuesto que incluyen zinc ha sido evaluado en varios estudios comparativos. La revisión de estos estudios concluye que sus resultados no permiten recomendar su empleo rutinario para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio superior por este grupo de virus¹²⁷.

Echinacea es una hierba medicinal que se emplea para el tratamiento sintomático del catarro común. Diversos preparados incluyen las raíces, hojas, flores y semillas de esta planta. En algunos países como Estados Unidos se emplea de manera muy extendida aunque en España su uso no es tan popular. En una revisión reciente de nueve estudios comparativos se concluye que no se ha demostrado el beneficio de esta medida terapéutica¹²⁸. En el editorial que acompaña a la revisión se es todavía más categórico en la posición en contra de su empleo con esta indicación¹²⁹. La difusión de su empleo en Estados Unidos es tan masiva que el último estudio comparativo ha sido publicado en una prestigiosa revista¹³⁰. Sus resultados también indican que carece de efecto sobre la infección por Rinovirus y su cuadro clínico.

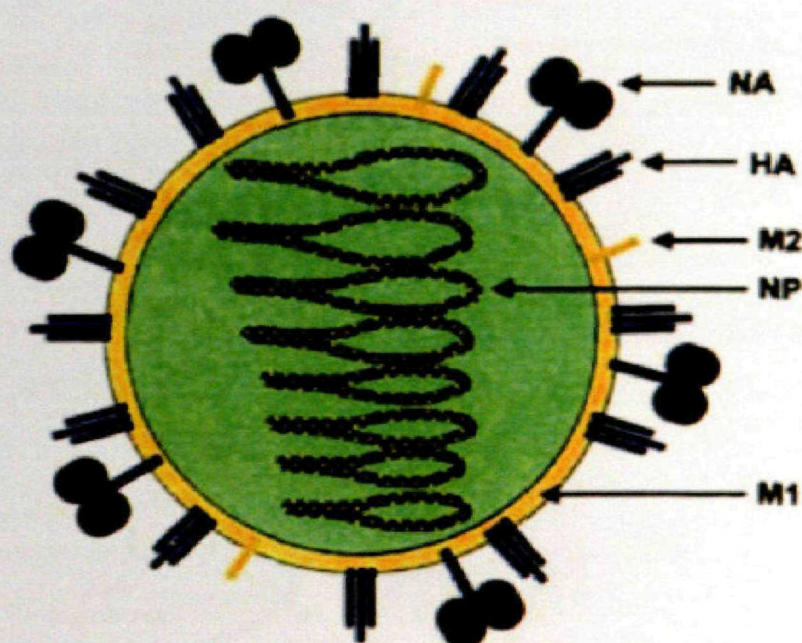
2.3.10. Tratamiento con fármacos antivirales

2.3.10.1. Tratamiento antiviral de la infección por virus de la Gripe

Los fármacos que actúan frente al virus de la Gripe lo hacen mediante la inhibición de la acción de diversas proteínas de su envoltura. Actualmente se dispone de cuatro fármacos frente a este virus: amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir. En España sólo están comercializados amantadina (por vía oral) y zanamivir (por vía inhalatoria)¹³¹.

Amantadina y rimantadina son fármacos que actúan bloqueando la proteína M2 de la cápside del virus. La proteína M2 es un canal iónico necesario para la replicación viral (Figura 8).

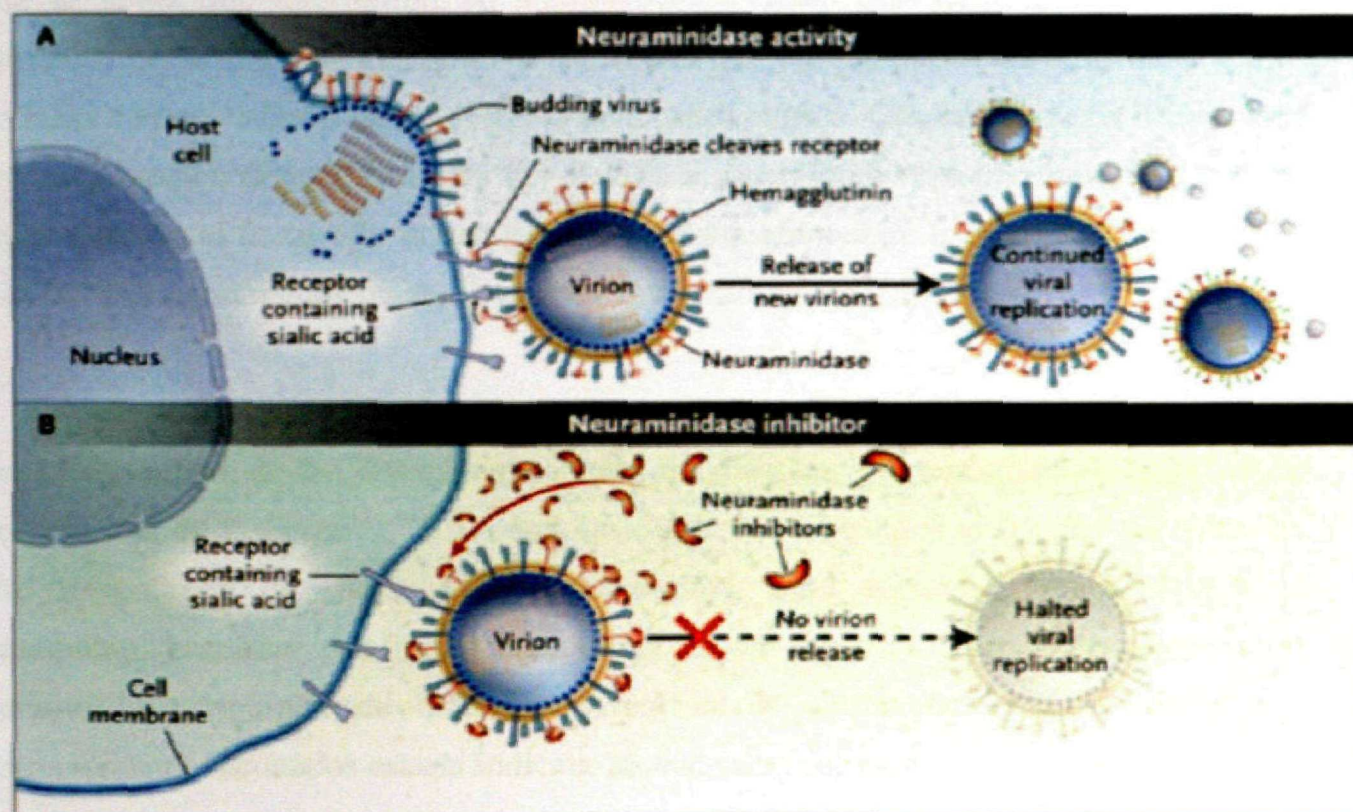
Figura 8 – Estructura del virus de la Gripe



NA – Neuraminidasa
 HA – Hemaglutinina
 M1 – Proteína de la envoltura
 M2 – Proteína que actúa como canal iónico

Zanamivir y oseltamivir son fármacos que actúan como inhibidores de la neuraminidasa. El virus de la Gripe presenta en su parte más externa dos proteínas denominadas hemaglutinina y neuraminidasa (Figura 8). La hemaglutinina es la proteína del virus que se une al receptor en la superficie de las células del huésped. Durante la replicación del virus los nuevos viriones “brotan” desde el interior de la célula infectada y deben separarse de ésta mediante la ruptura de la unión de la hemaglutinina al receptor celular. La neuraminidasa actúa promoviendo la escisión de la unión de la hemaglutinina al receptor celular, de modo que el virus queda liberado y puede infectar otras células (Figura 9). Los fármacos inhibidores de la neuraminidasa impiden la liberación de los nuevos viriones y por tanto la propagación de la infección gripal¹³².

Figura 9 – Mecanismo de acción de la proteína Neuraminidasa del virus de la Gripe y mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de la neuraminidasa. Tomado de Moscona A¹³².



Amantadina y rimantadina sólo son activos frente al virus de la Gripe tipo A¹³³. Es frecuente que de manera precoz se desarrollen resistencias del virus al fármaco empleado (resistencia intratratamiento). Presentan efectos secundarios frecuentes y con frecuencia graves como alteraciones neurológicas (ansiedad, depresión, insomnio, alucinaciones, convulsiones) y gastrointestinales (náuseas, vómitos, dispepsia). Estos efectos secundarios son más frecuentes con amantadina y en pacientes ancianos o con insuficiencia renal¹³⁴. Ambos fármacos han demostrado disminuir la clínica gripal cuando se administran en las primeras 48 horas del cuadro clínico¹³³. El desarrollo más reciente de los inhibidores de la neuraminidasa, que presentan mayor eficacia clínica y menos efectos secundarios, ha provocado una disminución en el empleo clínico de amantadina y rimantadina.

Zanamivir y oseltamivir son activos tanto frente a virus de la Gripe de tipo A como de tipo B^{132, 133}. Zanamivir ha presentado en los ensayos clínicos una tasa de efectos

secundarios similar a placebo^{135, 136}. Debe administrarse con precaución en pacientes con patología pulmonar crónica por el riesgo de desencadenar crisis de broncoespasmo. Oseltamivir produce náuseas y vómitos en el 10% de los casos aunque es excepcional que se tenga que interrumpir su administración. Igual que los dos anteriores estos fármacos presentan la limitación clínica importante de que deben administrarse dentro de las primeras 48 horas desde el inicio del cuadro clínico. Con ambos se ha demostrado una disminución de una media de 1,5 días en la duración del cuadro clínico¹³². Aunque se ha descrito el desarrollo de resistencia a los inhibidores de la neuraminidasa, ésta es una circunstancia menos frecuente que con amantadina o rimantadina.

En varios estudios se ha intentado determinar el coste-beneficio, desde el punto de vista económico, de las diversas estrategias diagnósticas y terapéuticas de la infección por el virus de la Gripe¹³⁷⁻¹³⁹. La conclusión de estos estudios es que en pacientes de alto riesgo, con un cuadro clínico compatible, sería económicamente rentable el tratamiento empírico con inhibidores de la neuraminidasa siempre que se produzca durante la temporada de infección gripal en la comunidad. Incluso en sujetos correctamente vacunados estaría indicado este abordaje clínico.

2.3.10. 2. Tratamiento antiviral de la infección por Virus Respiratorio Sincitial

Frente a este virus se ha empleado un fármaco denominado ribavirina. Para su acción frente a Virus Respiratorio Sincitial la ribavirina se puede administrar por vía tópica, en forma de aerosoles o por vía intravenosa. La ribavirina administrada por vía inhalada presenta riesgo de precipitación en el sistema de generación de aerosoles. Con frecuencia produce conjuntivitis intensa en el paciente y se debe tener especial precaución en administrarla en habitaciones cerradas para evitar su diseminación atmosférica, ya que es potencialmente teratogénica. Si se administra por vía intravenosa se pueden producir alteraciones hidroelectrolíticas y anemia hemolítica¹³¹.

La ribavirina es un antiviral que se ha empleado tradicionalmente para el tratamiento de infección grave de vías respiratorias bajas en niños pequeños. Sin embargo los estudios sobre el beneficio de su administración han arrojado resultados de diversa índole. En un metanálisis publicado en 2004 por la Colaboración Cochrane¹⁴⁰ se analizaron los resultados de doce estudios aleatorizados sobre el empleo de ribavirina en

niños menores de seis meses. Del análisis conjunto de los diversos objetivos de los estudios resultó que no se demostró diferencia estadísticamente significativa frente a placebo en ninguno de los siguientes parámetros: mortalidad; días de ventilación mecánica; días de ingreso hospitalario; función pulmonar a largo plazo. Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa para ninguno de estos parámetros, la tendencia para todos ellos fue hacia el potencial beneficio de ribavirina. Por ello la principal conclusión de los autores del metanálisis es que los ensayos realizados hasta el momento carecen de poder suficiente como para realizar una estimación fiable del potencial beneficio del tratamiento con ribavirina¹⁴⁰.

A la luz de estos datos no concluyentes sobre la utilidad de ribavirina en el tratamiento de la infección pulmonar por Virus Respiratorio Sincitial en los niños, la mayoría de los expertos se inclinan por reservar su empleo para el caso de infecciones especialmente graves o en niños inmunodeprimidos⁹¹.

En el caso de los adultos no se han realizado estudios aleatorizados que permitan extraer conclusiones objetivas. La experiencia se limita a casos clínicos aislados o pequeñas series de casos clínicos. En una cohorte de pacientes que previamente habían sido sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos, se observó una supervivencia de 7/9 pacientes con infección pulmonar por Virus Respiratorio Sincitial que fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa y ribavirina inhalada, frente a 0/7 pacientes que no recibieron tratamiento específico¹⁴¹. Otros autores han comunicado la curación sin tratamiento específico de neumonía por este virus en pacientes hematológicos gravemente inmunodeprimidos¹⁴².

En pacientes hematológicos con neumonía por Virus Respiratorio Sincitial y desarrollo de insuficiencia respiratoria se ha comunicado una mortalidad de hasta el 100% a pesar del tratamiento con ribavirina¹⁴¹. Teniendo en cuenta esta experiencia se ha propuesto el empleo de ribavirina para el tratamiento de infección de vías respiratorias superiores como profilaxis de la extensión de la infección a los pulmones, en pacientes hematológicos de alto riesgo. Por ejemplo pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos con infección durante el periodo inmediato postrasplante. En una serie de 25 pacientes en los que se aplicó esta estrategia se produjo extensión de la infección a las vías respiratorias inferiores en el 32% de los

casos frente al 60% de los controles históricos¹⁴³, con una mortalidad del 29% frente al 80% de los controles históricos. Esta estrategia requeriría de estudios comparativos prospectivos que la avalen⁹².

La experiencia con el tratamiento con ribavirina por vía intravenosa en pacientes adultos también es contradictoria. Recientemente se ha comunicado una experiencia favorable en caso de infección en sujetos portadores de un trasplante pulmonar¹⁴⁴. Sin embargo se ha comunicado una mortalidad superior al 80% en pacientes hematológicos¹⁴⁵.

2.3.10.3. Tratamiento antiviral de la infección por Rinovirus

De los diversos fármacos que se han ensayado para el tratamiento de este virus el único que ha demostrado algún valor ha sido pleconaril. Se trata de un antiviral que se administra por vía oral y que es capaz de inhibir la replicación de Rinovirus y Enterovirus (por alteración de la cápside viral). En dos estudios aleatorizados y doble ciego se demostró una reducción media de 24 horas en la duración de los síntomas de infección respiratoria alta por alguno de estos dos grupos de virus frente al placebo ($p < 0,001$). En la práctica clínica habitual esta reducción implica escaso beneficio para el paciente. En los estudios no se demostró beneficio si se iniciaba el tratamiento más de 24 horas después del comienzo de los síntomas. Tampoco hubo beneficio si el paciente era fumador. No se demostró reducción en el número de noches en el que el catarro producía alteración del sueño ni en el tiempo hasta poder retomar las actividades habituales. No hubo reducción de complicaciones como sinusitis u otitis. En base a estos resultados las autoridades sanitarias de Estados Unidos denegaron su comercialización en el año 2002¹⁴⁶. Pleconaril carece de actividad frente a otros virus respiratorios.

2.3.10.4. Tratamiento antiviral de la infección por Adenovirus

La experiencia en el tratamiento de infecciones graves o diseminadas por este virus se limita a la comunicación de casos clínicos particulares. En general se ha logrado una mayor respuesta en los sujetos tratados con cidofovir¹⁴⁷ que en los tratados con

ribavirina¹⁴⁸. Cidofovir es un análogo de la citosina con actividad *in vitro* frente a varios serotipos de Adenovirus.

2.3.11. Prevención de las infecciones por virus respiratorios

La existencia de diversos serotipos en cada uno de los virus respiratorios ha dificultado el desarrollo de una vacuna adecuada. La única vacuna comercializada es la del virus de la Gripe. Dadas las mutaciones frecuentes del virus de la Gripe¹⁴⁹, la vacuna activa frente a esta infección debe adaptarse todos los años para inducir inmunidad frente a las cepas del virus previsiblemente circulantes durante esa temporada. La vacuna actualmente recomendada contiene antígenos tanto del virus de la Gripe tipo B como de la del tipo A (actualmente las cepas circulantes son las de los serotipos H3N2 y H1N1). Debe administrarse anualmente al comienzo de la temporada de infección gripal (en las zonas templadas del hemisferio norte en los meses de Octubre o Noviembre). Se trata de una vacuna de virus inactivados que se administra por vía intramuscular. Se recomienda su administración a mayores de 65 años, pacientes inmunodeprimidos, pacientes con enfermedades crónicas, personal sanitario y profesionales con repercusión social (como bomberos o policías)¹⁵⁰. La vacuna se prepara en huevos embrionados de pollo, por lo que está contraindicada su administración en sujetos con alergia grave al huevo¹³⁴.

En algunos países se ha comercializado una vacuna frente al virus de la Gripe compuesta de virus vivos atenuados¹⁵¹. Esta vacuna presenta como principal ventaja que se aplica por vía intranasal, por lo que es más cómoda de administrar. Al ser una vacuna con virus vivos no debe administrarse a pacientes inmunodeprimidos. En algunos países como Suiza se ha suspendido su comercialización tras relacionarse su administración con un aumento en la incidencia de parálisis del séptimo par craneal (parálisis de Bell)¹⁵². Sin embargo en un estudio epidemiológico reciente en Estados Unidos no se ha encontrado una incidencia no previsible de efectos adversos en los dos primeros años de empleo clínico de esta vacuna¹⁵³.

Otra medida preventiva a tener en cuenta frente a la infección gripal, en pacientes vacunados o no vacunados, es la administración profiláctica de fármacos antivirales activos frente al virus de la Gripe¹⁵⁴. Se han ensayado dos estrategias preventivas

empleando fármacos inhibidores de la neuraminidasa: a) profilaxis postexposición, consistente en la administración puntual del fármaco, durante 5 a 10 días, a los contactos del sujeto que ya ha desarrollado la infección gripal (en este caso se considera que para que la profilaxis sea eficaz se debe iniciar en las primeras 48 horas tras el contacto con el sujeto ya sintomático)¹⁵⁵⁻¹⁵⁸; b) administración durante un periodo prolongado de tiempo (4 a 6 semanas), coincidiendo con la época de epidemia gripal en la comunidad¹⁵⁹⁻¹⁶² o ante la detección de casos en instituciones como las residencias de ancianos¹⁶³. Con la aplicación de estas estrategias se ha logrado una llamativa reducción del desarrollo de la infección por el virus de la Gripe de entre un 70% y un 90%¹⁶⁴. Es importante señalar que en estos estudios de profilaxis la tasa de vacunación de los participantes oscilaba entre el 0% y el 16% (salvo en el estudio realizado con ancianos, de los cuales el 80% estaban vacunados¹⁶⁰). Por tanto con una estrategia conjunta, consistente en vacunación sistemática antigripal y administración profiláctica de inhibidores de la neuraminidasa, se podrían conseguir grandes beneficios en la reducción de la incidencia de la infección gripal en grupos de alto riesgo. En el estudio citado con población anciana que valoró las dos estrategias de manera conjunta se consiguió una reducción en la incidencia de la infección gripal del 91%¹⁶⁰.

La profilaxis postexposición mediante la administración de inhibidores de la neuraminidasa es una estrategia recomendada en grupos de alto riesgo, entre ellos los portadores de un trasplante de órgano sólido¹⁵⁰. Para que esta estrategia sea eficaz se debe iniciar el tratamiento en las primeras 48 horas después de la exposición. En España el inhibidor de la neuraminidasa disponible, zanamivir, no se encuentra entre los fármacos cubiertos por el Sistema Nacional de Salud. Su coste debe ser abonado completamente por el paciente (23,41 Euros por el tratamiento de cinco días¹⁶⁵). Este aspecto dificulta la prescripción de este fármaco dentro del sistema público de salud.

Al igual que ocurre en el caso del tratamiento, los compuestos que incluyen vitamina C o *Echinacea* no han demostrado ser útiles para la prevención de las infecciones por virus respiratorios^{126, 166}.

Frente a Virus Respiratorio Sincitial no existe actualmente una vacuna comercializada. La profilaxis frente a esta infección se ha centrado en un anticuerpo monoclonal murino humanizado denominado palivizumab. Se trata de un anticuerpo

dirigido frente a la denominada proteína de fusión situada en la superficie del virus⁴⁸. Este fármaco ha demostrado disminuir la incidencia de hospitalización asociada a infección por este virus en niños prematuros¹⁶⁷. Su empleo en otros grupos poblacionales requiere de futuras investigaciones.

2.3.12. Prevención de las infecciones de adquisición nosocomial

La adquisición nosocomial de la infección por virus respiratorios ha sido descrita previamente en diversas circunstancias. En ocasiones en forma de brotes nosocomiales de infección gripal en los cuales la fuente más probable de transmisión fue el propio personal sanitario¹⁶⁸. También se han descrito brotes de infección por Rinovirus en centros de ancianos⁹⁸. Los estudios que describen los brotes más graves son los que hacen referencia a pacientes hematológicos con infección por Virus Respiratorio Sincitial o por virus de la Gripe¹⁶⁹⁻¹⁷⁴. En uno de estos estudios se demostró la utilidad de la administración profiláctica de zanamivir para el control del brote en una planta de hospitalización de pacientes hematológicos¹⁷⁴. En el caso de los trasplantados de órgano sólido se ha descrito la infección nosocomial por Virus Respiratorio Sincitial¹⁷⁵; un brote de infección por virus de la Gripe en una unidad de trasplante, afectando a trasplantados cardíacos, hepáticos, renales y pancreáticos¹⁷⁶; infección nosocomial por Virus Respiratorio Sincitial en población pediátrica sometida a trasplante hepático¹⁷⁷; e infección por virus de la Gripe en población pediátrica con diversos tipos de trasplante de órgano sólido¹⁷⁸.

El medio hospitalario, por sus peculiares características, ofrece una oportunidad única para la implantación de las medidas encaminadas a la prevención de las infecciones de los pacientes ingresados, especialmente los más inmunodeprimidos. Se han desarrollado directrices generales sobre la prevención de infecciones respiratorias en el medio hospitalario^{179, 180} y para grupos de inmunodeprimidos^{181, 182}. Dentro de estas medidas destacan las siguientes:

2.3.12.1. Sobre el personal sanitario

Como se ha comentado previamente el personal que atiende a los pacientes ingresados supone una fuente fundamental de transmisión de las infecciones por virus

respiratorios¹⁶⁸. Es importante que se extreme el lavado de manos y la utilización de guantes, bata desechable y mascarilla^{179, 183, 184}. En la medida de lo posible se debería evitar la atención directa a los pacientes trasplantados en caso de presentar clínica aguda de infección por virus respiratorios. Una medida fundamental de prevención es la vacunación del personal sanitario frente al virus de la Gripe. En estudios aleatorizados y prospectivos en ancianos esta medida ha demostrado disminuir la mortalidad de la población a la que se atiende¹⁸⁵.

Esta es una medida eficaz y eficiente, pero en la práctica difícil de aplicar por la resistencia del personal sanitario a la vacunación: en el Hospital Universitario 12 de Octubre la tasa de vacunación del personal sanitario en la temporada de infección gripal 2001-2002 fue de tan solo el 15,9%. En la temporada 2002-2003 la tasa fue del 20,2%. Para la temporada siguiente (2003-2004) el Servicio de Medicina Preventiva desarrolló un programa de promoción de la vacunación entre el personal sanitario que consiguió un aumento estadísticamente significativo de la vacunación, hasta el 38%¹⁸⁶. Este programa consistió principalmente en intensificar la campaña de información sobre los beneficios de la vacunación y facilitando la misma mediante su administración en el puesto habitual de trabajo. Esta cifra del 38% es comparable a la comunicada en los estudios en hospitales americanos¹⁸⁷ que es de alrededor del 40%. Por tanto existe un amplio margen para la mejora en la implantación de esta importante medida preventiva.

2.3.12.2. Sobre los pacientes ingresados

En el caso de presentar una infección por virus respiratorios se debe realizar un aislamiento respiratorio del paciente en habitación individual, para intentar evitar la infección de otros pacientes trasplantados. Esta es una medida difícil de instaurar en la práctica clínica habitual por la saturación frecuente de los centros hospitalarios. Como se ha comentado previamente las pruebas de diagnóstico microbiológico para virus respiratorios son en general poco sensibles y lentas en la facilitación de los resultados (hasta varios días después de tomarse la muestra clínica), de modo que este no es el criterio ideal para instaurar el aislamiento. Éste se debe basar en el criterio clínico al comienzo de los síntomas. Como cualquier valoración clínica se basa en una apreciación subjetiva difícil de estandarizar. Al menos debería intentar aplicarse el

diagnóstico clínico para el aislamiento en el caso de sospecha de infección gripal, según los criterios expuestos previamente.

2.3.12.3. Sobre los visitantes

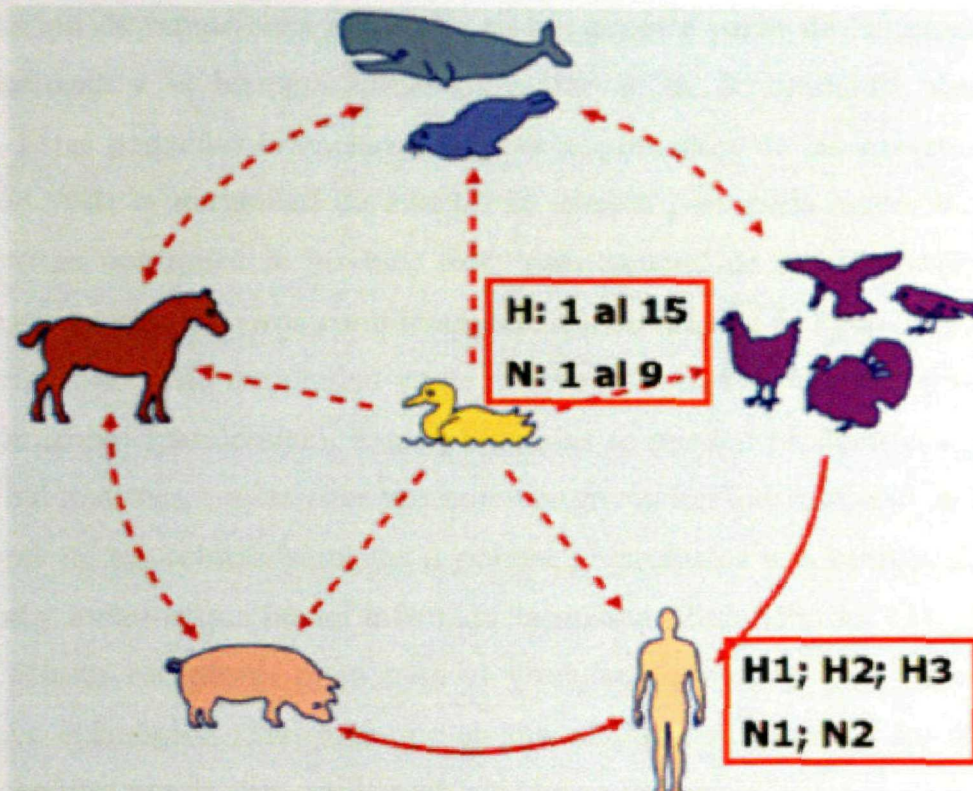
Es importante que se tomen las medidas necesarias para la correcta información a los familiares que visitan a los pacientes ingresados, especialmente a los inmunodeprimidos. Deben conocer la necesidad de abstenerse de dicha visita en el caso de presentar clínica de infección respiratoria¹⁷⁹. Otra medida recomendada es la vacunación antigripal de los familiares con los que conviven habitualmente los pacientes inmunodeprimidos, entre ellos los portadores de un trasplante de órgano sólido^{150, 188}.

2.3.13. Formas agresivas de infección por virus respiratorios

2.3.13.1. Pandemias por virus de la Gripe

El virus de la Gripe de tipo A presenta como principal reservorio a las aves, especialmente aves migratorias como los patos salvajes. A partir de estas aves se puede transmitir la infección a aves domésticas como los pollos, al ser humano, a mamíferos marinos o a mamíferos domésticos como cerdos y caballos (Figura 10).

Figura 10 – Posibilidades de transmisión interespecie del virus de la Gripe.
Tipos de neuraminidasa y hemaglutinina según especies

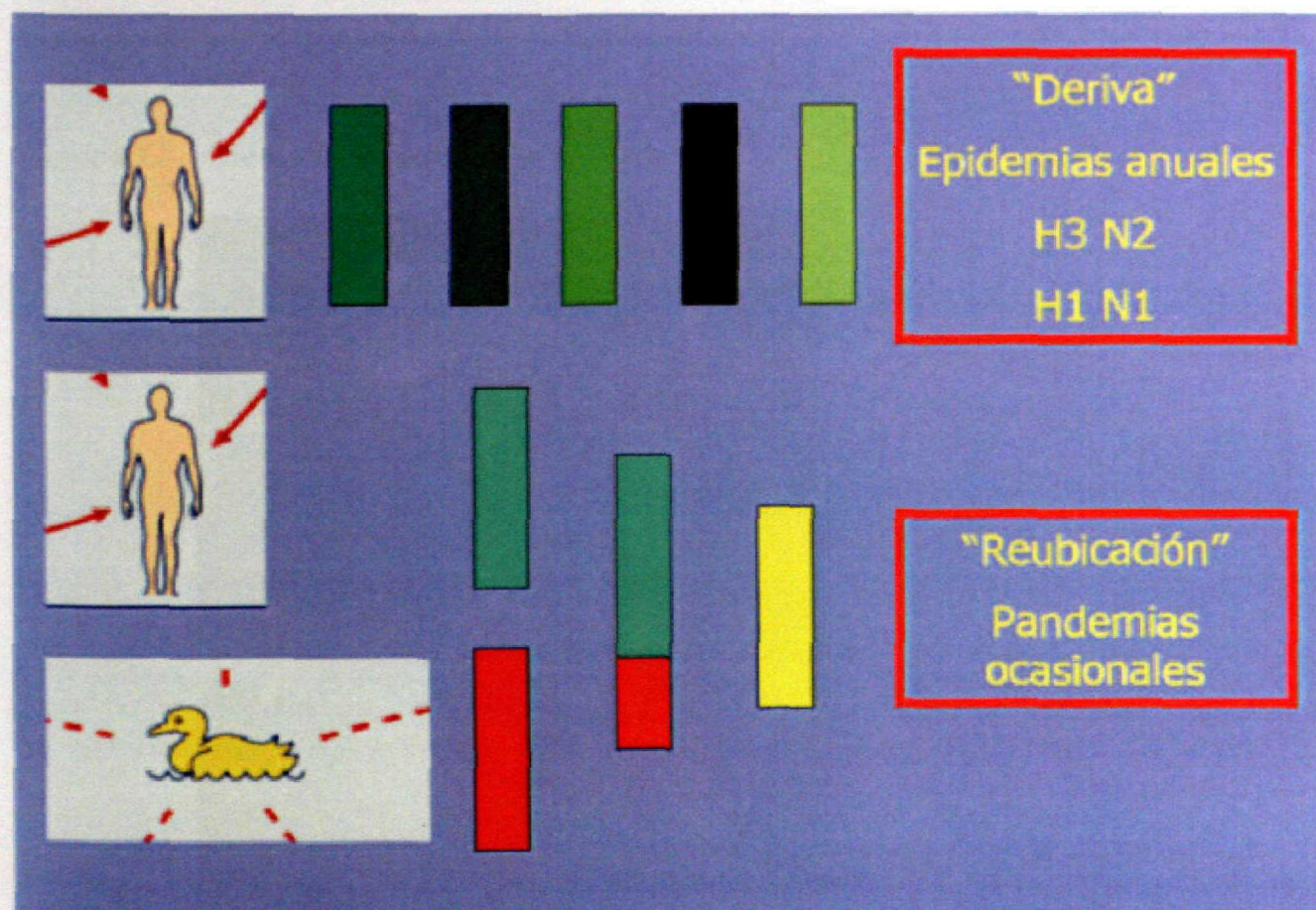


Los determinantes antigénicos principales del virus de la Gripe son las proteínas de superficie hemaglutinina y neuraminidasa. Para la hemaglutinina se han descrito 15 variantes diferentes (H1 a H15). Para la neuraminidasa se han descrito nueve variedades (N1 a N9). En las aves migratorias se han descrito todas las combinaciones pero el ser humano se infecta habitualmente por cepas que contienen hemaglutinina H1, H2 y H3 y neuraminidasa N1 o N2. En las últimas décadas las cepas que han producido las epidemias anuales gripales en los seres humanos son las combinaciones H1N1 y H3N2¹⁸⁹.

Las cepas de virus de la Gripe que infectan habitualmente a las aves tienen tropismo por un receptor celular que termina en un ácido siálico unido mediante un enlace α -(2,3). Este tipo de receptor se encuentra en las células del epitelio respiratorio de las aves. Las cepas que infectan al ser humano tienen tropismo por un receptor terminado en un enlace α -(2,6), que se encuentra en las células de su epitelio respiratorio. Este diferente tropismo explica porqué es excepcional que las cepas aviarias infecten el ser humano.

Las características antigénicas del virus de la Gripe varían gradualmente por la acumulación de mutaciones puntuales en los genes a partir de los cuales se sintetiza la neuraminidasa y la hemaglutinina. Es lo que se ha denominado “deriva” (“*drift*” en inglés). Estas pequeñas mutaciones son las responsables de las epidemias anuales de la infección y de la necesidad de adaptar la vacuna para cada nueva temporada (Figura 11). Pero en ocasiones se produce una “reubicación” de genes (“*shift*” en inglés) que dan lugar a un tipo de virus completamente nuevo (Figura 11) para el cual la mayoría de los humanos no tiene inmunidad y que es responsable de los brotes graves mundiales de infección gripal (pandemias). Estas pandemias se pueden producir porque una cepa que infecta habitualmente a las aves presente una mutación que aumente su tropismo por los receptores de las células humanas o porque se produzca una mezcla de genes de virus humanos y aviarios que hayan infectado la misma célula (Figura 11). El cerdo presenta en sus células receptores tanto para el virus humano como para el aviar, por lo que constituye el huésped ideal para que en sus células coincidan los dos tipos de virus y se produzcan esta nueva cepa responsable de una pandemia¹⁸⁹.

Figura 11 – Mecanismos de “deriva” y de “reubicación” de los genes del virus de la Gripe.



De las tres pandemias ocurridas en el siglo XX la más grave fue la llamada “Gripe española” en los años 1918 y 1919. El origen de este virus pudo ser la mezcla de genes de virus de mamíferos y de aves¹⁸⁹. Parece que en este caso el factor determinante de su especial virulencia fue el tipo de hemaglutinina¹⁹⁰. Infectó a más del 50% de la población mundial y fue responsable de 25 a 50 millones de muertes en todo el mundo, la mitad de ellas en adultos jóvenes. El nombre con el que ha pasado a la historia, “Gripe española”, no es fiel a su origen geográfico que pudo ser en China, Norte América u otros países de Europa¹⁸⁹.

Desde el año 1997 se han comunicado más de 150 casos de infección en seres humanos y más de 80 de fallecimientos por un virus de la Gripe que habitualmente infecta a las aves y que incluye los serotipos H5 y N1¹⁹¹. Los primeros casos se comunicaron en Hong Kong y posteriormente en otros países del Sudeste de Asia como Tailandia, Camboya, Vietnam¹⁹², Indonesia y China. La detección de estas infecciones en esta zona de Asia obedece, entre otras razones, a la tradición en aquellos países de vender las aves vivas en los mercados (Figura 12). Esta práctica facilita enormemente el contacto de los virus aviarios con el ser humano.

Figura 12 – Mercado asiático de aves vivas



La alta mortalidad de la infección por esta cepa H5N1 parece ser que se debe a una mutación en una región de la hemaglutinina denominada péptido de conexión, que facilitaría la acción de diferentes proteasas implicadas en su activación¹⁹³.

A principios del año 2006 se han comunicado casos de infección en seres humanos por la cepa H5N1 en Turquía¹⁹⁴. La manera en la que se han infectado estos sujetos parece que es directamente desde la fuente animal. Sólo de manera excepcional se ha comunicado la posible transmisión de la cepa H5N1 entre seres humanos¹⁹⁵.

Esta cepa de virus de la Gripe H5N1 es resistente a amantadina y rimantadina. Para su tratamiento el único fármaco que en ocasiones ha resultado beneficioso ha sido oseltamivir¹⁹¹. Al igual que en otras indicaciones de los inhibidores de la neuraminidasa se debe administrar en las primeras 48 horas del cuadro clínico. No hay experiencia con el empleo de zanamivir. En cualquier caso no parece que la administración de este tipo de antivirales sea la solución definitiva a esta grave infección¹⁹¹: en Tailandia fallecieron 7/10 pacientes en los que se administró oseltamivir frente 5/7 que no fueron tratados; en Vietnam fallecieron 4/5 pacientes tratados con el fármaco frente a 5/5 que no fueron tratados. El desarrollo de una vacuna eficaz frente a esta cepa ofrece grandes dificultades logísticas y técnicas: su desarrollo a partir de huevos embrionados de pollo es complejo por su gran agresividad, ya que produce la muerte del embrión antes de que se pueda obtener la vacuna. En el momento actual la medida preventiva más importante continúa siendo el sacrificio masivo de las aves infectadas y la desinfección de las granjas afectadas¹⁹³.

2.3.13.2. Síndrome Respiratorio Agudo Grave por Coronavirus

En Noviembre del año 2002 se describió en la provincia china de Guandong un tipo de neumonía “atípica” grave que se denominó Síndrome Respiratorio Agudo Grave (más conocido por sus siglas en inglés – SARS-). En Marzo de 2003 la Organización Mundial de la Salud declaró la alerta mundial. Favorecida por los viajes internacionales la epidemia se extendió por países como Vietnam, Singapur y Canadá. Se declaró la interrupción de la cadena de transmisión en Julio de 2003. Se contabilizaron oficialmente más de 8.000 casos en 26 países del mundo y 774 muertes¹⁹³. Muchos de los casos se produjeron por transmisión nosocomial.

En Marzo de 2003 se pudo atribuir la infección a un nuevo tipo de Coronavirus que fue aislado de la biopsia pulmonar de uno de los afectados por SARS. Este nuevo virus fue denominado CoV-SARS^{196, 197}.

Se especuló con la posibilidad de que se trate de un virus de pequeños mamíferos, como las civetas, que adquiriera la capacidad de infectar al ser humano. La transmisión se favoreció por la venta de este tipo de mamíferos, para consumo humano, en los mercados de animales vivos de Guandong¹⁹³.

El SARS se caracterizó clínicamente por presentar fiebre elevada, tos seca, astenia, mialgias, cefalea y sensación disneica. Rápidamente se producía una evolución a la hipoxemia grave, con aparición radiológica de infiltrados pulmonares bilaterales¹⁹⁸⁻²⁰⁰. Algunos pacientes fueron tratados con ribavirina y esteroides sin respuesta clínica. No se ha descrito un tratamiento etiológico para esta infección. Se han desarrollado diversas estrategias encaminadas al desarrollo de una vacuna frente a este tipo de Coronavirus¹⁹³.

2.4. Estudios epidemiológicos de infección por virus respiratorios en pacientes inmunodeprimidos

Para el estudio epidemiológico de las infecciones por virus respiratorios en pacientes inmunodeprimidos se han empleado tres estrategias:

- a) Comunicación aislada de casos clínicos o series retrospectivas de casos clínicos de infecciones microbiológicamente confirmadas;
- b) Series prospectivas de casos clínicos de infecciones microbiológicamente confirmadas;
- c) Series prospectivas de cohortes de pacientes inmunodeprimidos en los que se analiza la incidencia de la infección durante un periodo de tiempo determinado.

Dado que la sensibilidad de las pruebas diagnósticas microbiológicas es muy baja para este tipo de infecciones y que su curso clínico suele ser autolimitado, los casos clínicos y series retrospectivas sólo son capaces de detectar a aquellos pacientes con

infecciones más graves o con complicaciones, pero no reflejan la realidad global de la población afectada por este tipo de infecciones. En el caso de las series prospectivas se suele requerir como criterio de inclusión el diagnóstico microbiológico confirmado. En este caso, respecto de los estudios retrospectivos, se garantiza una recogida más exacta de la información clínica y probablemente una mayor atención para la detección de los episodios. Pero al igual que en el primer caso suelen limitarse a los casos más graves (en los que el paciente solicita consulta médica) o en los que se producen complicaciones. Este tipo de estudio tampoco es capaz de reproducir de manera fidedigna la relevancia global de este tipo de infecciones en la población a estudio. Estos estudios de casos clínicos o series de pacientes son capaces de alertar al clínico sobre la gravedad potencial que pueden alcanzar este tipo de infecciones y ayudarle a tomar decisiones cuando se enfrente a un caso de gravedad similar.

Los estudios que más calidad son capaces de aportar para el conocimiento de este tipo de infecciones son las cohortes prospectivas. En estos estudio los pacientes inmunodeprimidos son seguidos durante un periodo determinado de tiempo y valorados clínicamente de manera puntual siempre que presentan un cuadro compatible con la infección por uno de estos virus. Este tipo de estudio es metodológicamente más complejo de desarrollar pero es el único en el que se detectan las infecciones independientemente de su gravedad y el único en el que se suelen incluir infecciones sin diagnóstico microbiológico (hecho frecuente en este tipo de patología). Al finalizar el periodo de seguimiento habrá pacientes de la cohorte que hayan sufrido la infección y otros que no, de modo que permite establecer factores de riesgo o de protección y permite una estimación, más ajustada a la realidad, sobre la incidencia real poblacional y el porcentaje de complicaciones en la patología a estudio.

La limitación principal de los estudios prospectivos de cohortes es la adecuada detección de los episodios agudos de infección durante el periodo de seguimiento de la misma. Para ello se han empleado dos tipos de estrategias:

- a) las que parten del investigador, que a intervalos regulares de tiempo, lo más cortos posibles, se pone en contacto con los pacientes de la cohorte (por ejemplo mediante llamada telefónica con periodicidad semanal). En ese contacto se pregunta si en ese momento (o en el tiempo transcurrido desde el

contacto previo) presenta o ha presentado clínica sugestiva de la infección a estudio.

- b) las que parten de los sujetos de la cohorte. En este caso es el paciente el que contacta con el equipo investigador cuando presentan un cuadro clínico compatible con la infección que se está estudiando (según unos criterios consensuados al inicio del periodo de seguimiento).

Con la primera estrategia es menos probable que alguno de los episodios pase desapercibido pero también es posible que el cuadro clínico se produzca entre dos contactos y que sólo pueda ser diagnosticado de manera retrospectiva. En el segundo caso, dado que las infecciones por virus respiratorios producen con frecuencia una clínica banal, existe la posibilidad de que el sujeto de la cohorte olvide el contactar con el equipo investigador cuando presenta un episodio agudo. Esta posibilidad es mayor si el periodo de seguimiento se prolonga durante muchos meses. La estrategia ideal sería la mixta, en la que de manera simultánea se empleen las dos tácticas de detección de los episodios de enfermedad.

2.5. Estudios previos sobre infección por virus respiratorios en portadores de trasplante de órgano sólido

Desde hace más de tres décadas, es decir prácticamente desde el inicio de los programas de trasplante de órganos sólidos, se han comunicado casos de infección por virus respiratorios en pacientes sometidos a trasplante. En la Tabla 5 se recogen los artículos publicados en la literatura médica sobre las infecciones por virus respiratorios en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido. La mayoría de los artículos publicados se limitan a comunicar casos clínicos o series retrospectivas de casos clínicos^{175-178, 201-229}. Varios de estos casos comunicados corresponden a pacientes trasplantados en edad pediátrica^{177, 178, 210, 212, 215, 219, 221, 225}. En la mayoría de ellos se describen infecciones complicadas (principalmente neumonía) y principalmente por virus de la Gripe o por Virus Respiratorio Sincitial.

Tabla 5 – Artículos publicados sobre infecciones por virus respiratorios en portadores de un trasplante de órgano sólido (excluido el trasplante pulmonar)

Autor y referencia	Año	Tipo de trasplante	Tipo de Estudio	Número de Casos	Comentario
David DS et al ²⁰¹	1972	Renal	Caso Clínico	2	Seroconversión para virus de la Gripe y virus Parainfluenza. Se relaciona la infección por virus respiratorio con el rechazo
Briggs JD et al ²³⁰	1972	Renal	Caso Clínico	1	Neumonía por virus de la Gripe. Se relaciona con el rechazo.
Krech U et al ²³¹	1975	Renal	Retrospectivo. Detección de anticuerpos en sueros seriados de trasplantados renales, pacientes en hemodiálisis y donantes de sangre	¿?	Serológicamente se detecta una mayor incidencia de infección por Picornavirus, Parainfluenza, Gripe y VRS en los trasplantados renales, especialmente por este último virus.
Schweizer RT et al ²⁰²	1975	Renal	Caso Clínico	1	Se relaciona la infección por el virus de la Gripe con el empeoramiento de la función renal detectada un mes más tarde
Gabriel R et al ²³²	1976	Renal	Serie retrospectiva de episodios de rechazo y datos epidemiológicos poblacionales sobre infecciones por Adenovirus y virus de la Gripe	360 episodios de rechazo	Se relaciona la infección por virus de la Gripe B en los 5 meses previos y Adenovirus en el mes previo, en la población general, con el rechazo en los trasplantados
Armstrong JA et al ²³³	1976	Renal	Seguimiento prospectivo durante una media de 168 días. Detección de anticuerpos frente a Parainfluenza 1, 2 y 3, entre otros virus no respiratorios	23 pacientes	11 pacientes con infección de vías respiratorias superiores. En dos de ellos se detectó aumento de anticuerpos frente a Parainfluenza
Karalakulasingam R et al ²⁰³	1977	Renal	Caso Clínico	1	Neumonía por virus de la Gripe que se resolvió favorablemente bajo tratamiento antibiótico y disminución de la inmunosupresión
Keane WR et al ²⁰⁴	1978	Renal	Serie Retrospectiva de Casos Clínicos	¿?	Relaciona la infección por virus de la Gripe con rechazo grave en los meses siguientes al trasplante. Complicaciones graves por Gripe en pacientes con dosis altas de esteroides

DeFabritus Am et al ²²⁸	1979	Renal	Retrospectivo. Casos / Controles Trasplantados con y sin infección por virus Parainfluenza	16 con infección por Parainfluenza	Mayor número de rechazos coincidiendo con la infección que en los no infectados. No diferencias a los 6 meses
Solomon JR et al ²⁰⁵	1981	Renal	Caso Clínico	1	Infección por VRS
Beyer WEP et al ²⁰⁶	1987	Cardíaco	Caso Clínico	1	Infección con dos semanas de intervalo por virus de la Gripe A y B, en paciente previamente vacunado. Un episodio complicado con sinusitis por <i>S aureus</i>
Breinig MK ²³⁴	1987	Hepático	Serie Prospectiva de infecciones por diferentes virus, con aislamiento microbiológico. Población pediátrica.	51 en la serie	2 infección por VRS 2 infección por virus Parainfluenza 4 infección por Adenovirus
Sinnott JT et al ²⁰⁷	1988	Cardíaco	Caso Clínico	1	Neumonía por VRS en un trasplantado cardíaco tratado con ribavirina
Englund JA et al ²⁰⁸	1988	Renal / Pancreático	Serie Retrospectiva de Casos Clínicos	2 renales 1 renal – pancreático	Infección clínicamente leve por VRS
Aschan J et al ²⁰⁹	1989	Renal	Serie Retrospectiva de Casos Clínicos	3	Infección clínicamente leve por VRS
Herzog KD et al ²¹⁰	1989	Hepático	Caso Clínico Pediátrico	1	Se asocia la infección por virus Parainfluenza tipo 3 con el rechazo del órgano trasplantado
Peigue-Lafeuille H et al ²¹¹	1990	Renal	Caso Clínico	1	Neumonía grave por VRS que respondió al tratamiento con ribavirina
Salt A et al ²¹²	1990	Hepático	Serie Retrospectiva de Casos Clínicos de infección por Adenovirus. Población pediátrica	7	6/7 clínica leve de vías respiratorias superiores 1/7 neumonía grave que falleció
Pohl C et al ¹⁷⁷	1992	Hepático	Serie Retrospectiva de Casos Clínicos de infección por VRS. Población pediátrica	17	13/17 nosocomial 12/17 con afectación pulmonar (patología pulmonar previa frecuente)
Panuska JR et al ²¹³	1992	¿?	Serie Retrospectiva de Casos Clínicos de neumonía por VRS	6	Aislamiento de VRS en lavado broncoalveolar
Ljungman P et al ²²⁹	1993	Renal	Serie Retrospectiva de Casos Clínicos de infección por virus de la Gripe tipo A	25 pacientes inmunodeprimidos 12 trasplantados renales	1/12 con infección grave por sobreinfección pulmonar
Albat B et al ²¹⁴	1993	Cardíaco	Caso Clínico	1	Neumonía por virus de la Gripe

Mauch TJ et al ¹⁷⁸	1994	Cardiaco / Hepático / Renal	Serie Retrospectiva de Casos Clínicos de infección por virus de la Gripe tipo B. Población pediátrica	3 cardíacos 4 hepáticos 5 renales	5/12 nosocomial 12/12 fiebre 10/12 ingresaron 2/12 vent. mecánica 0/12 vacunados
Apalsch AM et al ²¹⁵	1995	Cardiaco / Intestinal/ Hepático/Renal	Serie Retrospectiva de Casos Clínicos. Población pediátrica	32 con infección por Parainfluenza 13 con infección por virus de la Gripe	16/42 ventilación mecánica 8/42 fallecieron
Berbari N et al ²¹⁶	1995	Cardiaco	Caso Clínico	1	Neumonía por VRS
Embrey R et al ²¹⁷	1995	Cardiaco	Caso Clínico	1	Neumonía por virus de la Gripe. Tratamiento cinco días antes con anticuerpos OKT-3
Cobian L et al ²¹⁸	1995	Cardiaco	Caso Clínico	1	Infección respiratoria por VRS tratada de manera satisfactoria con ribavirina
Miller RB et al ²¹⁹	1996	Renal	Serie Retrospectiva de Casos Clínicos. Población pediátrica	5	Infección por VRS similar a la población pediátrica general. Dudosa relación con rechazo agudo.
Krinzman S et al ²²⁰	1998	Cardiaco / Renal	Serie Retrospectiva de Casos Clínicos	1 cardíaco 2 renales	3/3 neumonía 3/3 recuperación completa 2/3 tratados con ribavirina inhalada
Singhal S et al ²²⁵	1999	Hepático	Estudio prospectivo. Toma de exudado faríngeo semanal postrasplante (o si presentaban clínica) durante las primeras 12 semanas postrasplante	51 sujetos en la cohorte	0/321 exudados se aislaron virus respiratorios en asintomáticos 2/2 se aisló VRS con clínica de vías respiratorias superiores
Shetty AK et al ²²¹	2000	Hepático	Caso Clínico Pediátrico	1	Neumonía por Adenovirus que respondió al tratamiento con ribavirina intravenosa
Vilchez RA et al ²²²	2000	Hepático	Caso Clínico	1	Neumonía por virus de la Gripe complicada con miocarditis
Duchini A et al ²²³	2000	Hepático	Caso Clínico	1	Neumonía por virus de la Gripe
Malcolm E et al ²²⁴	2001	Cardiaco / Hepático	Serie Retrospectiva de aislamiento de Rinovirus en lavado broncoalveolar	1 cardíaco 3 hepáticos	Los cuatro pacientes con neumonía. 1 aislamiento simultáneo de <i>Klebsiella pneumoniae</i> 1 aislamiento simultáneo de <i>Staphylococcus aureus</i>
Malavaud S et al ¹⁷⁶	2001	Cardiaco / Hepático / Renal /Renopancreático	Serie Retrospectiva de Casos Clínicos. Brote nosocomial en una unidad de trasplante	4	Brote nosocomial de infección por virus de la Gripe tipo A. 0/4 vacunados
Gavin PJ et al ²²⁵	2002	Cardiaco	Caso Clínico Pediátrico	1	Neumonía por Adenovirus. El paciente falleció a pesar de tratamiento con ribavirina intravenosa

Vilchez RA et al ²²⁶ .	2002	Hepático / Renal	Serie Retrospectiva de Casos Clínicos en los que se aisló virus de la gripe	5 hepáticos (*) 6 renales	Infecciones por virus de la Gripe. 4/5 neumonía en trasplante hepático 5/6 neumonía en trasplante renal
Morales R et al ¹⁷⁵ .	2003	Renal	Caso Clínico	1	Neumonía por VRS. Adquisición nosocomial.
Wright JJ et al ²²⁷ .	2005	Cardíaco	Caso Clínico	1	Neumonía por Parainfluenza tipo 3 que respondió al tratamiento con ribavirina intravenosa.

(*) Uno de los trasplantados hepáticos, que desarrolló miocarditis, es el comunicado en el artículo de Vilchez RA et al. del año 2000

Otro tipo de estudios publicados sobre infecciones por virus respiratorios en pacientes con trasplante de órgano sólido son los estudios serológicos desarrollados en los años 70 del siglo pasado: en el trabajo de Grabiell R et al.²³² se analizó de manera retrospectiva la seroconversión frente al virus de la Gripe y Adenovirus en pacientes sometidos a trasplante renal y se relacionó esta seroconversión con el rechazo del órgano trasplantado. En el estudio de Krech U et al.²³¹ se detectó retrospectivamente la seroconversión frente a varios virus respiratorios en paciente trasplantados renales. En ninguno de los dos trabajos se realizó una correlación con la clínica.

Existe un estudio en población pediátrica con trasplante hepático²³⁴ que recoge casos clínicos de manera prospectiva. Al no tratarse de un estudio de seguimiento de una cohorte de pacientes en riesgo, sus resultados tampoco son generalizables a la población trasplantada.

Solamente se han comunicado dos estudios en pacientes con trasplante de órgano sólido (no pulmonar) en los que se ha seguido de manera prospectiva a una cohorte para valorar las infecciones por virus respiratorios^{233, 235}. En el estudio de Armstrong JA et al.²³³ se siguió a una cohorte de 23 trasplantados renales entre Agosto de 1972 y Mayo de 1973 de manera clínica y serológica para la descripción de la infección por diversos virus (no solo respiratorios). Desde el punto de vista clínico se detectaron 11 infecciones por virus respiratorios que se resolvieron sin complicaciones y en dos de ellas se constató aumento de anticuerpos frente a virus Parainfluenza. Este estudio supone un esfuerzo elogiabile por la investigación sistemática de este tipo de infecciones, pero ni por el tamaño de la muestra, ni por la técnica microbiológica

empleada, ni por su antigüedad sus datos serían extrapolables a la realidad actual de los pacientes trasplantados.

El otro estudio prospectivo, de Singhal S et al.²³⁵ publicado en 1999, se realizó con pacientes que habían recibido un trasplante hepático. En este caso se tomaron muestras de exudado faríngeo con periodicidad semanal, aún estando asintomáticos, a 51 pacientes durante las primeras 12 semanas tras el trasplante. Sólo se diagnosticaron dos episodios clínicos (en ambos se detectó Virus Respiratorio Sincitial) y en ninguna de las 321 muestras de los pacientes asintomáticos se aislaron virus respiratorios. Los autores concluyen que esta estrategia de muestras seriadas en asintomáticos carece de utilidad clínica en esta población. Se ha demostrado en varios estudios que el aislamiento de virus respiratorios en muestras nasofaríngeas se correlaciona con un cuadro clínico en más del 90% de los casos, por tanto la estrategia propuesta por el estudio de Singhal S et al.²³⁵ ya era *a priori* incorrecta y sus conclusiones negativas previsibles.

2.6. Estudios previos prospectivos de cohortes sobre infecciones por virus respiratorios en portadores de trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos

En la Tabla 6 se citan los estudios de este tipo publicados en diversos grupos de pacientes inmunodeprimidos. El estudio de Armstrong JA et al.²³³ y el estudio de Singhal S et al.²³⁵ son los únicos realizados en trasplantados de órgano sólido no pulmonar y ambos presentan limitaciones metodológicas importantes, como se ha descrito en el apartado previo.

Los estudios de Ljungman P et al. en 1989¹⁷¹ y Whimbey E et al. en 1994¹⁷⁰ se limitan a pacientes ingresados en el hospital durante la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. El segundo de ellos se limita al virus de la Gripe, con una tasa de complicación en forma de neumonía del 75% (6 de 8 episodios gripales). Esta cifra es muy discordante con lo comunicado por otros estudios, incluso en este grupo de sujetos tan inmunodeprimidos. No se puede descartar un sesgo en la identificación de los cuadros clínicos, a favor de los más graves.

Los estudios realizados con población ambulatoria son los de Weinberg A et al. en 2002 (en pacientes sometidos a trasplante de pulmón)¹⁰², Roghmann M et al. en 2003 (en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos)²³⁶ y van Kraaij MG et al. en 2005 (también en sujetos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos)²³⁷. Según los resultados de estos estudios la incidencia de infecciones por virus respiratorios es superponible a la de la población general, pero con una tasa de complicaciones de estas infecciones superior a la esperable. Estos son los trabajos con un diseño más parecido al presente estudio y son los que se emplean para realizar las comparaciones respecto de los resultados obtenidos.

	Fecha de Publicación	Tipo de Paciente	Número de Sujetos	Periodo de Estudio	Tipo de Muestra	Detección de los Episodios	Episodios / Mes de seguimiento y Paciente	% positividad microbiológica	Introducción	
									% Complicaciones	Tipo de Virus
Armstrong JA et al ²³³	1976	Trasplante renal	23	Agosto de 1972 a Mayo de 1973	Serología en suero	Aumento del título de anticuerpos	11 episodios/10 meses/23 sujetos = 0,047	18% (2/11 aumento del título de anticuerpos frente a Parainfluenza)	0% (0/11)	2 Parainfluenza
Ljungman P et al ¹⁷¹	1989	Pre o Postrasplante de médula ósea autólogo o alogénico	78	15 de Enero al 15 de Abril de 1987	Aspirado nasal/ LBA	Visita clínica diaria. Pacientes ingresados en el periodo inmediato pre o postrasplante. Muestras quincenales en asintomáticos	18 episodios / 4 meses / 78 sujetos = 0,058	78% (14/18)	33,3 % (6/18) 22% neumonía (4/18 episodios)	7 Parainfluenza 1 VRS 1 Gripe 5 Adenovirus
Whimbey E et al ¹⁷⁰	1994	Postrasplante de médula ósea autólogo o alogénico	68	3 de Noviembre al 17 de Diciembre de 1991 (periodo de epidemia local de gripe)	Aspirado nasal / LBA	Visita clínica diaria de los pacientes ingresados	28 episodios / 2 meses/68 sujetos = 0,205	28,57% (8/28)	6/8 con infección confirmada por virus de la gripe desarrollaron neumonía. No información disponible del resto	8 Gripe. No información del resto
Singhal S et al ²³⁵	1999	Trasplante hepático	51	Diciembre de 1997 a Abril de 1998	Exudado faringeo	Muestras semanales en asintomáticos durante 12 semanas postrasplante o si síntomas	2 episodios / 5 meses / 51 sujetos = 0,0078	100% (2/2 con clínica)	0% (0/2 con clínica)	2 VRS
Weinberg A et al ¹⁰²	2002	Trasplante pulmonar	93	Noviembre de 1999 a Mayo de 2000	Lavado nasal	Llamada telefónica semanal de una enfermera	72 episodios / 7 meses / 93 sujetos = 0,11	43% (31 / 72 episodios) 36% (26/72) sólo con PCR 29% (21/72) sólo con cultivo	No se refieren en el artículo. Se centra en los aspectos microbiológicos	15 Gripe 7 Parainfluenza 9 VRS
Roghmann M et al ²³⁶	2003	Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo o alogénico	62	Enero a Abril de 2001	Aspirado nasal	Llamada telefónica cada 15 días del coordinador del estudio	37 episodios / 4 meses / 62 sujetos = 0,149	59% (22/37 muestras) 14% sólo mediante cultivo (5/37 muestras)	18,9% neumonía (7/37 episodios)	11 VRS 3 Picornavirus 5 Parainfluenza 5 Gripe (*)
van Kraaij MG et al ²³⁷	2005	Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo o alogénico	72	Octubre de 1999 a Abril de 2001. Seis meses postrasplante para cada paciente	Exudado nasal y faringeo	Muestra en asintomáticos en las semanas 3,8, 16 y 26 postrasplante o si síntomas.	56 episodios / 6 meses / 72 sujetos = 0,130	63% mediante RCP (33/52 muestras) (**) 21% mediante cultivo (11/52 muestras)	14,3% neumonía (8/56 episodios)	20 Picornavirus 2 Gripe 3 Parainfluenza 6 VRS 4 Coronavirus 1 Adenovirus (***)
Presente estudio	2005	Trasplante cardíaco, hepático y renal	152	Octubre de 2002 a Abril de 2003	Exudado nasal y faringeo	Llamada telefónica del paciente si síntomas. Recordatorio mediante dos envíos postales y dos llamadas telefónicas a lo largo de los meses del estudio	81 episodios / 7 meses / 152 sujetos = 0,076	25% global (17 / 68 muestras) 16,1% sólo mediante cultivo (11 / 68 muestras)	16% infección de vías respiratorias bajas con o sin neumonía (13/81 episodios) 3,7% neumonía (3/81 episodios)	4 Picornavirus 6 Gripe 6 VRS 1 Adenovirus

Tabla 6 - Estudios de cohortes prospectivos sobre infección por virus respiratorios en portadores de trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos.

(*) En una muestra se detectó simultáneamente Picornavirus y VRS. En otra muestra se detectó simultáneamente Picornavirus y virus Parainfluenza.

(**) El rendimiento microbiológico fue del 38,5% si se excluye la RCP que detecta Picornavirus, Coronavirus y Adenovirus

(***) En tres casos infección simultánea por dos virus diferentes

RCP- reacción en cadena de la polimerasa VRS- virus respiratorio sincitial

Los estudios realizados con población ambulatoria son los de Weinberg A et al. en 2002 (en pacientes sometidos a trasplante de pulmón)¹⁰², Roghmann M et al. en 2003 (en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos)²³⁶ y van Kraaij MG et al. en 2005 (también en sujetos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos)²³⁷. Según los resultados de estos estudios la incidencia de infecciones por virus respiratorios es superponible a la de la población general, pero con una tasa de complicaciones de estas infecciones superior a la esperable. Estos son los trabajos con un diseño más parecido al presente estudio y son los que se emplean para realizar las comparaciones respecto de los resultados obtenidos.

3. Justificación del estudio

En los pacientes trasplantados la complicación con compromiso vital más importante a largo plazo es la infección¹⁸. Algunas de estas infecciones, como la producida por Citomegalovirus, *Micobacterium tuberculosis* o *Aspergillus*, han sido ampliamente analizadas en la literatura pero ha prestado poca atención a la infección por virus respiratorios en esta población de riesgo.

La decisión de iniciar el presente estudio se basó en la ausencia de estudios clínicos prospectivos en adultos sobre infecciones por virus respiratorios. En los libros especializados en las infecciones en trasplantados, tanto en español²³⁸ como en inglés (en sucesivas ediciones: 1998²³⁹ y 2003²⁴⁰), se insiste en la necesidad de estudios longitudinales sobre esta patología. Esta necesidad ha sido de nuevo señalada en otras revisiones sobre el tema recientemente publicadas^{241, 242}. En un moderno tratado de virología no se nombra a los virus respiratorios en el capítulo dedicado a la patología en portadores de trasplante de órgano sólido^{242, 243}. En otras actualizaciones sobre infección por virus respiratorios se ignora a los portadores de un trasplante de órgano sólido en el apartado dedicado a "trasplantados"²⁴⁴ o se dedica escaso interés a la profilaxis de estas infecciones²⁴⁵. Tampoco en grandes series sobre infecciones en pacientes con trasplante de órgano sólido se hace referencia a las infecciones por virus respiratorios²⁴⁶.

Otra justificación para emprender el presente trabajo partió de la experiencia clínica en la asistencia diaria a los pacientes trasplantados. Con frecuencia se recibían en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario 12 de Octubre consultas de los médicos que habitualmente realizan el seguimiento clínico de los pacientes trasplantados, sobre la actitud a seguir cuando uno de estos pacientes consultaba por presentar una clínica de infección respiratoria de vías altas. Con lo publicado en la literatura médica no se podía dar una respuesta científica sobre la potencial gravedad de esa infección ni sobre la actitud a seguir con el paciente.

4. Objetivos

- 1- Describir la epidemiología de las infecciones por virus respiratorios en pacientes sometidos a un trasplante de órgano sólido: incidencia, etiología, factores de riesgo, gravedad y complicaciones.
- 2- Describir las manifestaciones clínicas de las infecciones y de sus complicaciones. Determinar el valor de las diferentes medidas diagnósticas y terapéuticas.
- 3- Valorar el rendimiento de las diferentes pruebas microbiológicas para la detección de virus respiratorios, en la población sometida al estudio.
- 4- Definir la posible relación entre este tipo de infecciones y el rechazo del órgano trasplantado.
- 5- Determinar el papel de las medidas de prevención de las infecciones por virus respiratorios en esta población, especialmente la importancia de la vacunación antigripal.

5. Material y Métodos

El presente estudio se ha desarrollado en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (adscrito a la Universidad Complutense de Madrid). Se trata de un hospital general de 1.300 camas, con servicios que incluyen múltiples especialidades médicas y quirúrgicas.

Desde el año 1.976 se desarrolla en el hospital un programa de trasplante de órganos sólidos que incluye corazón, riñón, hígado, páncreas e intestino. En este tiempo se han realizado en el hospital más de 2.200 trasplantes renales, más de 1.050 trasplantes hepáticos, más de 350 trasplantes cardíacos, más de 70 trasplantes de páncreas y cuatro trasplantes intestinales. Durante 10 años consecutivos, hasta 2.002 inclusive, ha sido el hospital de la Comunidad de Madrid en el que mayor número de trasplantes de órgano sólido se han realizado²⁴⁷ y de los primeros en el global de los hospitales españoles (Tabla 7).

Tabla 7 - Trasplantes de órgano sólido en España en los años 2001 y 2002

Fuente: Organización Nacional de Trasplantes

Año	2001				2002			
	Cardíaco	Hepático	Renal	Global	Cardíaco	Hepático	Renal	Global
Hospital								
Puerta del Mar (Cádiz)			54	54			69	69
Reina Sofía (Córdoba)	21	46	57	124	21	40	56	117
Regional (Málaga)		53	99	152		44	88	132
Virgen del Rocío (Sevilla)	18	52	58	128	19	52	70	141
Virgen de las Nieves (Granada)			53	53		8	42	50
Lozano Blesa (Zaragoza)		37		37		33		33
Miguel Servet (Zaragoza)	10		51	61	9		33	42
Central de Asturias (Oviedo)	21		49	70	18	28	56	102
Son Dureta (Palma de Mallorca)			16	16			44	44
Ntra. Sra. de la Candelaria (S.C. Tenerife)		29		29		36		36
Universitario de Canarias (S.C. Tenerife)			108	108			110	110
Marqués de Valdecilla (Santander)	27	24	41	92	18	30	41	89
Crucos (Bilbao)		59	106	165		57	115	172
Complejo Hospitalario (Salamanca)			36	36			33	33
Clinico (Valladolid)	2		34	36			33	33
Pío del Río Ortega (Valladolid)		3		3		16		16
Bellvitge (Barcelona)	13	61	102	176	18	60	80	158
Vall d'Hebron (Barcelona)		53	54	107		55	43	98
Clinic (Barcelona)	25	81	121	227	20	75	112	207
Del Mar (Barcelona)			26	26			19	19
Germans Trias y Pujol (Badalona)			27	27			38	38
Fundación Puigvert (Barcelona)			55	55			71	71
Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)	13			13	12			12
La Fe (Valencia)	35	99	66	200	38	93	82	213
De Alicante			59	59			66	66
Dr. Peset (Valencia)			45	45			36	36
Infanta Cristina (Badajoz)			34	34			36	36
Juan Canalejo (La Coruña)	37	50	81	168	27	45	84	156
Clinico Universitario (Santiago)		51	23	74		61	37	98
Doce de Octubre (Madrid)	28	47	105	185	21	62	118	201
Ramón y Cajal (Madrid)		43	46	89		42	41	83
Oregorio Marañón (Madrid)	15	38	39	98	17	37	61	115
La Paz (Madrid)			28	28			42	42
Clinico San Carlos (Madrid)			90	90			100	100
Puerta de Hierro (Madrid)	36	29	10	75	32	29	10	71
Fundación Jiménez Díaz (Madrid)			18	18			16	16
Virgen de la Arrixaca (Murcia)	12	45	48	105	12	39	45	96
Clinica Universitaria de Navarra (Pamplona)	12	23	26	61	11	19	29	59

Se comunicó la intención de realizar el estudio a la Unidad de Trasplante Cardíaco del Servicio de Cardiología, a la Unidad de Trasplante Renal del Servicio de Nefrología y a la Unidad de Trasplante Hepático del Servicio de Cirugía General y Trasplante de Órganos Abdominales. En los tres casos se comunicó por escrito a los Coordinadores de las Unidades y a los Jefes de Servicio. En todos los casos se obtuvo la aprobación para desarrollar el estudio con la colaboración de los pacientes trasplantados en sus Unidades. Se comunicó la intención de realizar el estudio al Servicio de Microbiología del hospital, que accedió a realizar las pruebas diagnósticas microbiológicas del estudio en sus laboratorios.

Se comunicó por escrito a la Dirección Médica del Hospital la intención de desarrollar el estudio, obteniéndose su aprobación para realizar el mismo en sus instalaciones. El gasto generado en material fungible para los estudios microbiológicos corrió a cargo de las dos fuentes externas de financiación del estudio (beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias y beca de los Laboratorios Valeant).

Se comunicó el protocolo del estudio al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre, que lo encontró "conforme a los principios éticos de Investigación Clínica en Humanos" en su reunión del 9 de Abril de 2002.

5.1. Reclutamiento de la cohorte

Para el desarrollo del estudio se reclutó una cohorte inicial de 210 pacientes: 70 pacientes portadores de un trasplante cardíaco, 70 portadores de un trasplante hepático y 70 portadores de un trasplante renal. El tamaño de la muestra se eligió teniendo en cuenta que se debía alcanzar un equilibrio entre dos parámetros: por una parte un tamaño suficiente como para detectar un número significativo de infecciones y de complicaciones; por otra parte un tamaño razonable que permitiera el control de la cohorte por parte del investigador durante los meses de seguimiento.

En el caso del trasplante cardíaco el número de pacientes potenciales era menor. Por ello se reclutaron los pacientes de manera consecutiva hasta completar la cohorte de 70

pacientes. Se comenzó por los trasplantados en el mes previo al inicio del estudio y se continuó de manera retrospectiva. Para los pacientes sometidos a un trasplante hepático, se reclutó a 35 pacientes trasplantados en los 12 meses previos al inicio del estudio y a otros 12 pacientes que lo habían sido entre 12 y 24 meses antes del inicio del mismo. Se reclutaron los pacientes cuyo número de trasplante terminaba en número par, en cada uno de los dos años, hasta completar la cohorte. En el caso de los pacientes sometidos a trasplante renal se habían realizado más de 100 trasplantes en cada uno de los periodos de 12 meses, de modo que se numeraron a los pacientes trasplantados en cada periodo y para su elección se empleó una tabla de números aleatorios del 0 al 99²⁴⁸.

Para el desarrollo del estudio era fundamental que el paciente fuera valorado en el Hospital siempre que tuviera una infección respiratoria por lo que se excluyeron los siguientes:

- Pacientes que residían fuera de la Comunidad de Madrid. De manera excepcional se admitió a tres pacientes residentes en la provincia de Toledo sin problemas de desplazamiento.
- Pacientes que por su patología médica presentaban problemas de movilidad (pacientes permanentemente encamados o con patología neurológica).

A los 210 pacientes trasplantados que finalmente fueron seleccionados, se les envió por correo ordinario una carta a su domicilio habitual solicitando su participación en el estudio (Figura 13) a principios del mes de Octubre de 2002. Se trataba de una misiva con el membrete en color del Hospital y encabezada por la Unidad de Enfermedades Infecciosas y por la Unidad de Trasplante correspondiente a cada tipo de órgano trasplantado. En la carta se explicaba el estudio que se iba a desarrollar y se solicitaba su colaboración, de modo que en el caso de que en algún momento presentaran una infección de vías respiratorias se pusieran en contacto telefónico con el investigador. Se facilitaba un número de teléfono para atender sus llamadas en horario matutino en días laborables. Para redactar la carta se emplearon términos coloquiales como "dolor de garganta" que intentaban facilitar la comprensión de los pacientes sobre la patología que se pretendía estudiar. Se especificaba el carácter científico del estudio (y su aprobación por el Comité Ético) y se agradecía su colaboración. Se insistía en la necesidad de contactar con los investigadores lo antes posible en cada uno de los episodios infecciosos.

Figura 13 – Carta enviada a los pacientes trasplantados invitándoles a participar en el estudio, en Octubre de 2002.



Unidad de Enfermedades Infecciosas
Unidad de Trasplante Hepático
Hospital Universitario 12 de Octubre

Madrid, Octubre de 2002

Estimado Paciente:

La Unidad de Enfermedades Infecciosas, en colaboración con la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital 12 de Octubre, va a desarrollar un trabajo de investigación sobre infecciones respiratorias en pacientes trasplantados, para lo cual solicitamos su colaboración.

El período de estudio es de Octubre de 2002 a Abril de 2003. Si durante este tiempo usted tuviera un cuadro de **CATARRO (congestión nasal, mucosidad en la nariz, estornudos, sensación de fiebre, dolor de garganta)**, le rogamos se ponga en contacto con nosotros en el **teléfono 649944975 de 9 a 11 horas de Lunes a Viernes**.

Nuestro propósito es citarle en el Hospital, en un momento que a usted le convenga (por la mañana o por la tarde), para tomar una muestra de las secreciones de la nariz y poder analizarla en el Laboratorio.

La única intención de nuestro estudio es el mejor entendimiento de estas enfermedades y que pueda ser útil en el futuro para el tratamiento de usted y otros pacientes trasplantados. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

Para la mejor realización del estudio es importante que cuando comience con el CATARRO se ponga en contacto con nosotros lo antes posible (mejor en los primeros dos días).

En las próximas semanas recibirá nuestra llamada telefónica en su domicilio para confirmar su disposición a participar en el estudio y aclararle cualquier duda que pudiera tener sobre el mismo.

Le agradecemos de antemano su inestimable colaboración.

Le saluda atentamente:

Dr.F.López Medrano

Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital Universitario 12 de Octubre

P.D-Le rogamos mantenga esta carta en un lugar de su domicilio en el que usted se acuerde en el caso de tener el CATARRO.

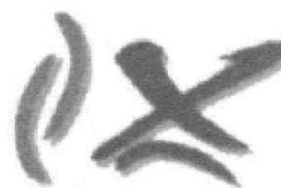
Para reafirmar la colaboración de los pacientes con el estudio se comunicó con todos ellos por vía telefónica entre el 2 de Noviembre y el 15 de Diciembre de 2002. En esta llamada se confirmaba que habían recibido la carta inicial, que habían entendido el estudio que se estaba desarrollando, se ratificaba su disposición a participar en el mismo y se insistía en la necesidad de comunicarse lo antes posible con el equipo investigador en el caso de presentar una infección respiratoria.

En el mes de Febrero de 2003 se envió una nueva carta por correo ordinario a todos los pacientes incluidos en la cohorte (Figura 14). Este envío suponía un nuevo recordatorio para intentar garantizar la adherencia de los pacientes al estudio. Junto con ese recordatorio se incluía un cuestionario con preguntas referentes a datos epidemiológicos que se pretendían estudiar (Figura 15):

- Vacunación frente al virus de la gripe al principio de esa temporada de infección gripal
- Fármacos inmunosupresores que estaban tomando en ese momento (se nombraban mediante sus nombres comerciales para que fueran fácilmente reconocibles por los pacientes)
- Número de convivientes en el domicilio habitual
- Contacto estrecho con niños, que se definió como la convivencia con los mismos en domicilio o contacto con ellos al menos una vez a la semana. Se preguntó sobre sus edades (se consideraron como niños a los menores de 14 años) y en el caso de niños pequeños si acudían o no a guardería.

En el mismo envío se incluía un sobre con el franqueo necesario para que el cuestionario fuera reenviado al Hospital de manera gratuita para el paciente. En el mes de Abril de 2003 se contactó de nuevo por vía telefónica con todos los pacientes que habían contestado y remitido el cuestionario, para agradecerles su participación en el estudio y con la intención de poder diagnosticar de manera retrospectiva alguna infección respiratoria acaecida en los meses previos y que el paciente no hubiera comunicado en su momento.

Figura 14 – Carta enviada a los sujetos de la cohorte en Febrero de 2003



HOSPITAL
UNIVERSITARIO
12 de Octubre

Unidad de Enfermedades Infecciosas
Unidad de Trasplante Cardíaco
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

Madrid, Febrero de 2003

Estimado paciente:

Nos dirigimos de nuevo a usted en relación con el estudio de **CATARROS** que estamos realizando en colaboración con la Unidad de Trasplante Cardíaco. Recordará que en el mes de Octubre de 2002 le enviamos una carta explicándole el estudio y solicitando su colaboración.

Hasta el momento hemos visto en consulta a 30 pacientes con **CATARRO**, todos ellos han curado sin secuelas.

Le enviamos esta nueva carta para recordarle que vamos a continuar el estudio hasta **ABRIL del 2003**, incluido este mes, de modo que de nuevo solicitamos su colaboración. Si durante los próximos meses usted tuviera un **CATARRO** o **RESFRIADO** (tos, estornudos, mucosidad en la nariz, dolor de garganta, sensación de fiebre) le ruego se ponga en contacto con nosotros en el teléfono de contacto del estudio: **649944975**, de Lunes a Viernes, entre 9 y 12 de la mañana.

Recuerde que para la mejor realización del estudio es importante que cuando comience con el **CATARRO** se ponga en contacto con nosotros lo antes posible (mejor en los primeros dos días).

Junto a esta carta le enviamos un cuestionario con datos que necesitamos conocer para completar bien el estudio. Le rogamos que lo conteste y nos lo envíe por correo en el sobre adjunto. Si tuviera cualquier duda nos puede llamar al número de teléfono citado previamente.

Una vez más le agradecemos enormemente su colaboración con este estudio, que permitirá conocer mejor este tipo de infecciones en los pacientes trasplantados.

Reciba un cordial saludo:

Dr. López Medrano
Unidad de Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitario 12 de Octubre

P.D-Le rogamos mantenga esta carta en un lugar de su domicilio en el que usted se acuerde en el caso de tener el **CATARRO**.

Figura 15 – Cuestionario para ser contestado por los sujetos de la cohorte,
Febrero 2003

CUESTIONARIO



HOSPITAL
UNIVERSITARIO
12 de Octubre

- 1- ¿Se ha vacunado de la GRIPE este Invierno? SI NO
- 2- Señale los medicamentos que está tomando para el rechazo:
 PROGRAF
 SANDINMUN
 CELL - CEPT
 PREDNISONA

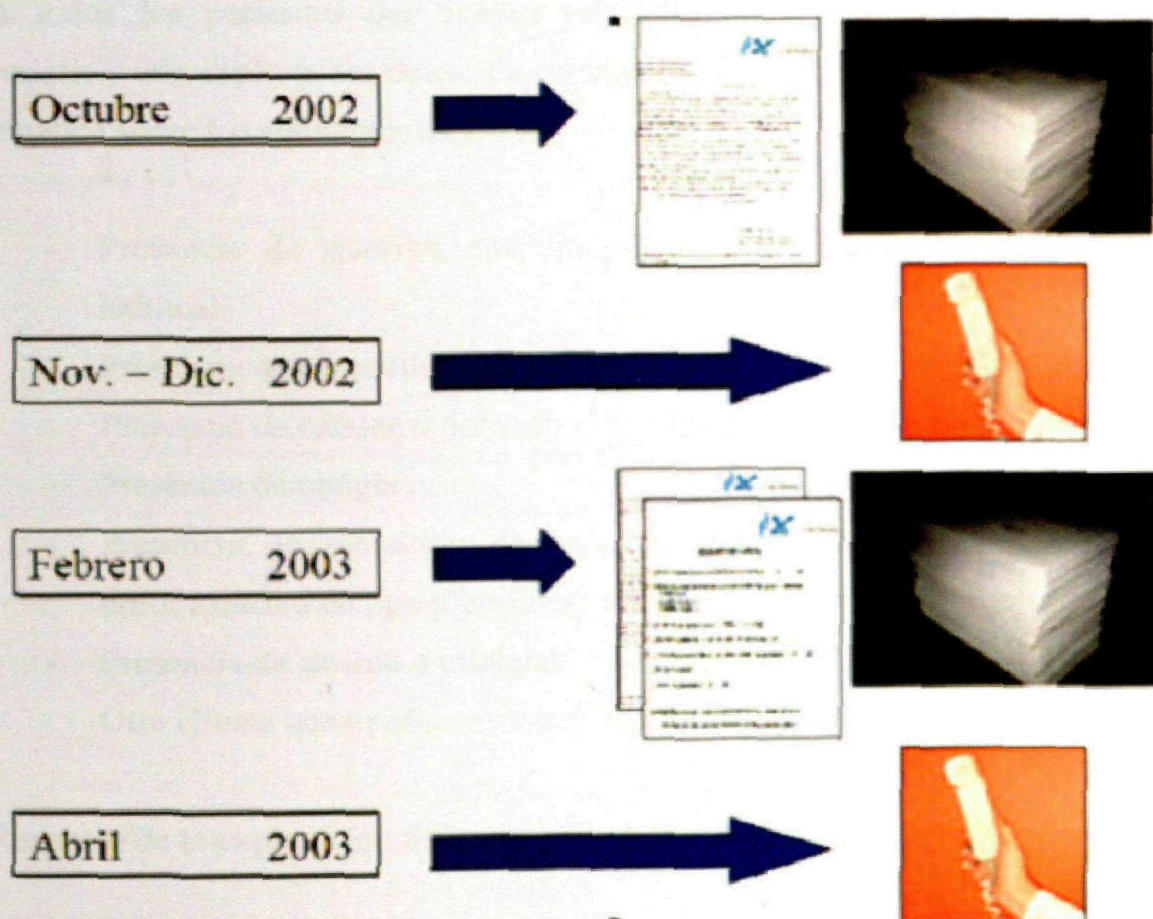
- 3- ¿Cuántas personas viven en total en su domicilio?
- 4- ¿Vive usted con niños o los visita todas las semanas? SI NO
 ¿De qué edades?
 ¿Van a la guardería? SI NO

Le rogamos nos envíe este cuestionario en el sobre adjunto.

MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN

El periodo de seguimiento de la cohorte fue entre los meses de Octubre de 2002 y Abril de 2003, ambos incluidos. A lo largo de estos siete meses todos los pacientes finalmente incluidos recibieron al menos cuatro comunicaciones del equipo investigador: dos cartas por correo ordinario y dos llamadas telefónicas (Figura 16). De esta manera se intentó garantizar en todo momento que no existieran olvidos por parte de los pacientes a la hora de ponerse en contacto con los investigadores, siempre que presentaran una infección de vías respiratorias.

Figura 16 – Cronología del reclutamiento de la cohorte



Para garantizar la validez del estudio se decidió incluir en el análisis final de la cohorte solamente a aquellos sujetos que habían colaborado a lo largo de todo el estudio. Se empleó como criterio para incluir a un paciente en el análisis definitivo que se hubiera contactado telefónicamente con él al menos una vez y que hubiera devuelto contestado el cuestionario enviado en Febrero de 2003.

Además de los datos correspondientes a la cohorte seleccionada, se decidió incluir en los resultados, en un apartado diferenciado, los episodios de infección por virus respiratorios de otros sujetos trasplantados de órgano sólido del Hospital Universitario 12 de Octubre.

5.2. Estudio de los episodios infecciosos

Cuando un sujeto de la cohorte presentaba un cuadro clínico con los criterios que se le habían comunicado se ponía en contacto telefónico con el investigador. El paciente era citado en el hospital en el plazo máximo de 24 horas.

A todos los pacientes que fueron valorados en el hospital se les realizó una anamnesis y una exploración física. En referencia a la anamnesis se interrogó de manera sistemática sobre los siguientes aspectos:

- Presencia de rinorrea, tos, odinofagia y/o expectoración diferente de la habitual
- Presencia de conjuntivitis
- Presencia de cefalea o dolor en el macizo facial
- Presencia de otalgia
- Presencia de sensación disneica, autoescucha de sibilancias pulmonares, dolor torácico de tipo pleurítico y/o expectoración de vías respiratorias bajas
- Presencia de astenia o mialgias
- Otra clínica acompañante no habitual para el paciente

Respecto de la exploración física, se valoró de manera sistemática:

- Deterioro o no del estado general del paciente en el seno del episodio infeccioso
- Número de latidos por minuto
- Número de respiraciones por minuto
- Temperatura axilar
- Percusión de los senos paranasales frontales y maxilares

- Exploración directa de la faringe
- Palpación del cuello para descartar la presencia de adenopatías
- Auscultación cardiopulmonar
- Otras maniobras exploratorias cuando clínicamente se consideró indicado, incluida la pulsioximetría

Se consideró que un sujeto sufría un episodio clínico compatible con infección de vías respiratorias altas no complicada cuando presentaban al menos dos de los siguientes criterios²⁴⁹:

- Rinorrea
- Odinofagia
- Tos
- Expectoración diferente de la habitual

Para ser diagnosticado de infección de vías respiratorias altas no complicada, era necesaria la ausencia de criterios de las complicaciones que se describen a continuación.

5.3. Definición de las Complicaciones

Se consideró que las complicaciones estaban relacionadas con la infección por virus respiratorios si con anterioridad a su desarrollo se había producido clínica de infección de vías respiratorias altas o si los resultados microbiológicos así lo sugerían. Se establecieron las siguientes categorías como complicaciones de las infecciones por virus respiratorios^{249, 250}:

- Sinusitis por sobreinfección bacteriana: se definió clínicamente por la presencia, en el contexto de una infección respiratoria de vías altas, de dolor o sensación de pesadez en el macizo facial (a nivel frontal o maxilar) y alguno de los siguientes criterios: a) aumento del dolor a la percusión sobre los senos frontales o maxilares o al inclinarse hacia delante; b) ocupación de alguno de esos senos visible en una radiografía facial anteroposterior²⁵¹.

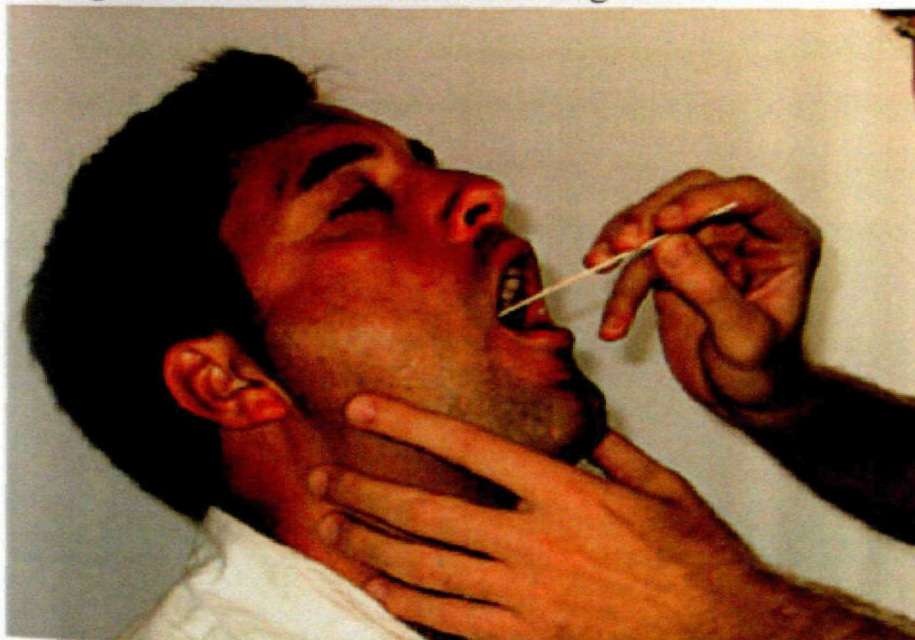
- Infección de vías respiratorias bajas sin neumonía: se definió por la presencia de dolor torácico urente retroesternal, tos con expectoración proveniente de vías bajas y la ausencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax.

- Neumonía: se definió por la presencia de tos con expectoración de vías respiratorias bajas, dolor torácico de tipo pleurítico y la presencia en la radiografía de tórax de un infiltrado pulmonar no conocido previamente.

- Infección diseminada por Adenovirus: se definió por^{94, 147}: a) presencia de dos o más de las siguientes focalidades infecciosas: enteritis, cistitis hemorrágica, encefalitis y hepatitis; b) el cultivo del virus en heces, orina, líquido cefalorraquídeo o biopsia hepática; c) sin patología alternativa que justificara esa focalidad infecciosa.

5.4. Estudios microbiológicos

En todos los casos en los que el paciente fue valorado en el hospital por presentar un episodio de infección de vías respiratorias superiores y cumplía los criterios de inclusión, se realizó una toma mediante torunda de exudado nasal y faríngeo (Figuras 17 y 18). Ambas torundas se introducían en un mismo tubo que contenía un medio comercial para transporte de muestras para cultivo de virus (ViralPack[®] de Biomedics[®]). Para aumentar el rendimiento del cultivo de virus las muestras eran trasladadas directamente por el investigador al Laboratorio de Virología. Si no era posible su procesamiento inmediato, las muestras se almacenaban a 4° C durante un tiempo siempre inferior a 24 horas. Se intentó realizar la toma y el transporte de la muestra al laboratorio con el mayor cuidado posible. Se ha demostrado que este es un factor fundamental para el rendimiento de esta prueba diagnóstica microbiológica²⁵².

Figura 17 - Toma de exudado nasal**Figura 18 - Toma de exudado faríngeo**

En algunos estudios, en población infantil, se ha demostrado que es más rentable el cultivo del moco nasal tomado mediante aspiración que el extraído mediante torunda para el diagnóstico de la infección por Virus Respiratorio Sincitial²⁵³. Esta técnica requiere de un aspirador conectado a un sistema de vacío no disponible en las consultas donde se valoraron a los pacientes de nuestra cohorte. Se consideró que citar a los pacientes en las consultas de las unidades de trasplante correspondientes, donde habitualmente se realiza su seguimiento clínico, facilitaba y optimizaba su colaboración

con el estudio. Además, algunos autores han comunicado que el exudado tomado mediante torunda muestra una sensibilidad similar a la del aspirado de moco nasal para la detección de virus respiratorios²³⁵. Otros estudios en población infantil también han demostrado que el rendimiento del exudado es similar al del aspirado nasal salvo para Virus Respiratorio Sincitial²⁵⁴.

Ante la sospecha clínica de infección faríngea por *Streptococcus pyogenes*, se consideró el realizar una técnica rápida de aglutinación en partículas de látex y un cultivo para bacterias del exudado faríngeo. Se determinó el plantear esta posibilidad ante una infección faríngea con escasa tos, exudado faríngeo abundante o adenopatías dolorosas en la cara anterior del cuello²⁵⁵. Ningún paciente presentó un cuadro clínico que globalmente sugiriera el diagnóstico de mononucleosis infecciosa.

Las técnicas de detección de infección viral se realizaron en el Laboratorio de Virología del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Este laboratorio presenta una dilatada experiencia en el procesamiento de este tipo de muestras, principalmente provenientes del Departamento de Pediatría del hospital. Para el presente estudio se realizaron técnicas de cultivo de virus en medio celular y de detección del material genético de los virus mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa. No se realizó la técnica de detección rápida de antígeno de Virus Respiratorio Sincitial por tratarse de un estudio epidemiológico. No se realizaron otras técnicas comerciales para el diagnóstico rápido de infección por virus de la Gripe, por no estar disponibles en el hospital en el periodo en el que se desarrolló el estudio.

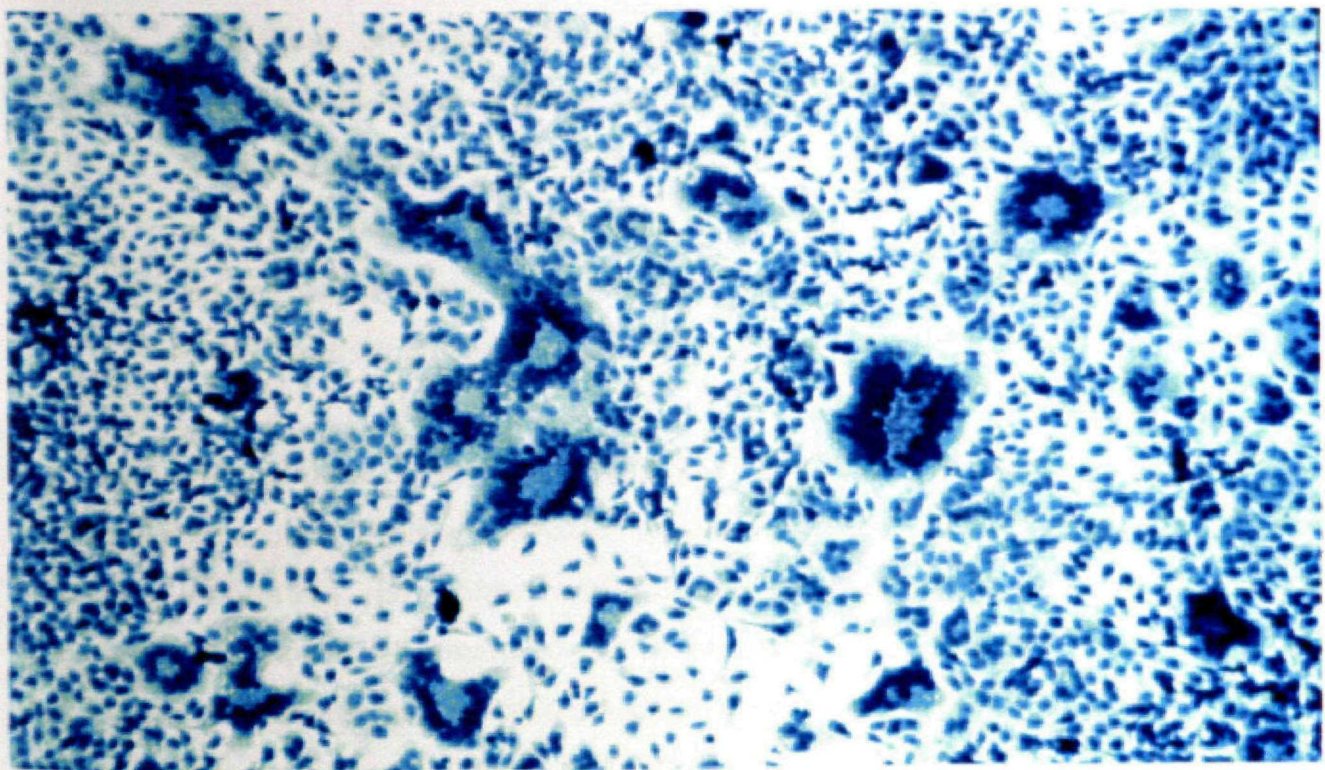
5.4.1. Cultivo de virus en medio celular

Una vez que se recibía el exudado nasal y faríngeo en el Laboratorio de Virología se añadía a la muestra 25 µl de anfotericina B y se mantenía en nevera a 4° C durante una hora. Posteriormente se dividía la muestra en dos partes: a) la primera se procesaba en tubos para la detección del efecto citopático sobre el cultivo celular; b) la segunda se procesaba en viales (técnica de "shell vial") para enfrentarla a anticuerpos monoclonales y detección mediante técnica de inmunofluorescencia.

- a) En el caso de los tubos se procesaban las muestras en tres líneas celulares: A-549 (de adenocarcinoma de pulmón humano); MRC-5 (fibroblastos de

pulmón humano); MDCK (células de riñón de perro). Esta última línea sólo se empleó en los meses en los que era previsible el cultivo de virus de la Gripe. En cada tubo se añadían 2 ml de medio BME con suero fetal al 2% y suplementado con L-glutamina y gentamicina. El medio se decantaba y reponía a las 24 horas. Los tubos se incubaban a 37° C durante siete días. Durante ese tiempo se observaba con microscopio diariamente el posible efecto citopático de los virus sobre la monocapa de células (Figura 19). Mediante esta técnica se pudo detectar la presencia en las muestras de Virus Respiratorio Sincitial, virus Parainfluenza, Adenovirus, virus de la Gripe y Picornavirus. En el caso de la detección de Picornavirus (que incluye a Enterovirus y Rinovirus) se asumió desde el punto de vista clínico que lo más probable era la infección por Rinovirus, dado que las infecciones respiratorias por este virus, especialmente en la población adulta, son mucho más frecuentes que por Enterovirus⁴⁶.

Figura 19 – Efecto citopático de Virus Respiratorio Sincitial. Formación de sincitios de las células de cultivo.

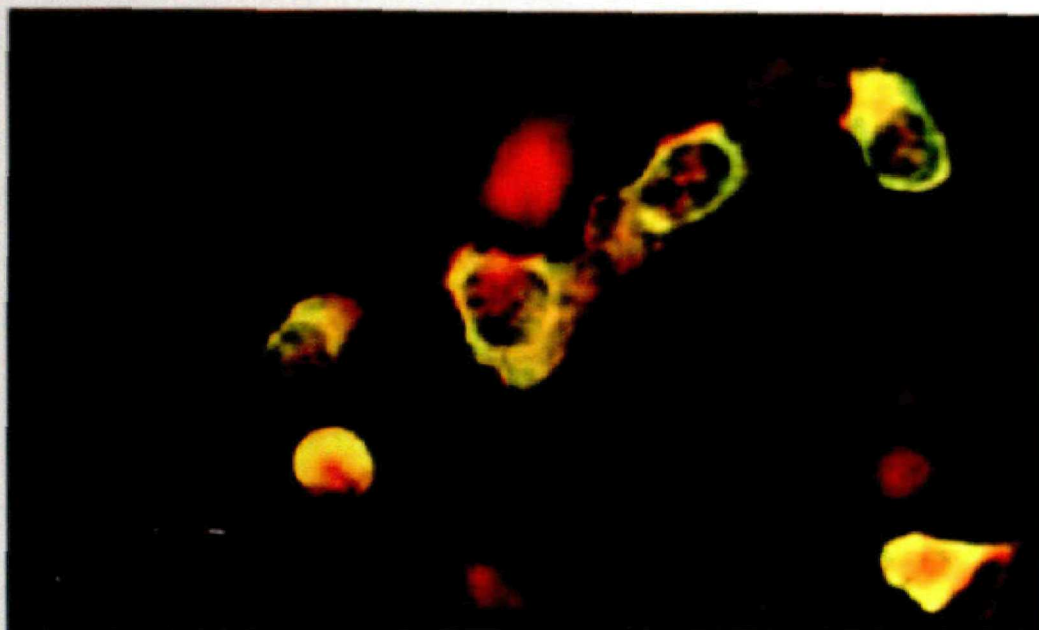


b) Para la técnica de "shell vial" se empleó la línea celular A-549 durante todo el estudio y junto con la anterior, en los meses en los que era previsible el cultivo de virus de la Gripe, la línea MDCK. A los viales se añadía la muestra clínica y BME con suero fetal al 2%. Se mantenía en incubación a 37° C durante 48 horas. En ese momento se decantaba el medio y se lavaba repetidamente con PBS®. Se fijaba con metanol a temperatura ambiente durante 10 minutos y se lavaba de nuevo con PBS®. A continuación se añadían 100 µl de un anticuerpo monoclonal comercial y se incubaba a 37° C durante 30 minutos.

- En uno de los viales con A-549 se añadía Monofluo Screen RSV® (Bio-Rad, California, EEUU) que contiene anticuerpos monoclonales frente a Virus Respiratorio Sincitial.
- En otro vial con A-549 se añadía Monofluo Screen Influenza Parainfluenza Adenovirus® (Bio-Rad, California, EEUU), que contiene anticuerpos monoclonales frente a los virus de la Gripe A y B, Parainfluenza 1, 2 y 3 y frente a Adenovirus. Si esta prueba era positiva se repetía a las 24 horas, sobre un vial de la misma muestra clínica, con anticuerpos monoclonales específicos para cada uno de los virus: Monofluo Kit Influenza® (capaz de distinguir virus de la Gripe A y B), Monofluo Kit Adenovirus®, Monofluo Kit Parainfluenza 1+2® (que detecta conjuntamente virus Parainfluenza 1 y 2) y Monofluo Kit Parainfluenza 3®.
- En los viales con línea celular MDCK se añadía Monofluo Kit Influenza®, capaz de distinguir virus de la Gripe A y B.

Todas estas técnicas comerciales Monofluo® detectan la presencia de los virus con inmunofluorescencia directa mediante anticuerpos monoclonales. Para ello se debe extraer la lentilla del vial y observarla mediante un microscopio de fluorescencia a un aumento x100 a x400. Se consideró que la prueba era positiva si se observaba al menos una célula con fluorescencia verde-amarillenta granular intracelular sobre el fondo de células rojizas no fluorescentes (Figura 20).

Figura 20 – Técnica de inmunofluorescencia (“shell vial”) positiva para virus Parainfluenza.



5.4.2. Técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa

De las muestras de exudado nasofaríngeo recibidas en el Laboratorio de Virología se seleccionó una alícuota de 0,5 a 1 ml, que se transfirió a un tubo estéril y fue almacenada a -70°C para su posterior evaluación conjunta. Para esta técnica se empleó una técnica comercial de reacción en cadena de la polimerasa múltiple (Hexaplex[®], Prodesse, Wisconsin, EEUU), capaz de detectar la presencia de los siguientes virus respiratorios: Virus Respiratorio Sincitial tipo A, Virus Respiratorio Sincitial tipo B, virus Parainfluenza tipo 1, virus Parainfluenza tipo 2, virus Parainfluenza tipo 3, virus de la Gripe tipo A y virus de la Gripe tipo B. El desarrollo de la prueba se realizó según las recomendaciones del fabricante²⁵⁶:

- Se descongelaron las muestras en hielo y posteriormente se centrifugaron a 1000 rpm durante 10 minutos para precipitar los restos celulares.
- Se extrajo el ARN del sobrenadante mediante el empleo del equipo de extracción Viral RNA Minikit QIAamp[®] (Quiagen, California, EEUU).

- Se transcribió el ARN a su ADN complementario mediante Reverse Transcription Mixture[®] (Prodesse).
- Se desarrolló la reacción en cadena de la polimerasa para la amplificación del ADN viral complementario mediante Hexaplex supermix[®] (Prodesse) y AmpliTaq Gold DNA polymerase[®] (Applied Biosystems, California, EEUU). Esta técnica incluye los cebadores necesarios para la amplificación de los virus estudiados y los destinados a la amplificación del control interno de la reacción.
- Para evitar contaminaciones se emplearon en las reacciones de amplificación AmpErase Uracil N-glycosylase[®] (Applied Biosystems) y dUTP.
- El producto de la reacción en cadena de la polimerasa fue purificado mediante QIAquick PCR purification kit[®] (Quiagen).
- El producto amplificado fue hibridado con sondas específicas para cada uno de los virus marcados con peroxidasa y analizados en placas de microtiter NeutrAvidin[®] (Pierce Chemical Company, Illinois, EEUU).
- Tanto en la amplificación como en la hibridación se emplearon tanto controles positivos como negativos.
- Tras añadir el sustrato TMB a la placa se interpretaron los resultados mediante la lectura de la densidad óptica a 450 nm en un espectofotómetro. El umbral de positividad se determinó que debía ser al menos tres veces mayor que el control negativo y en cualquier caso superior a 0,400.

Hexaplex supermix[®] contiene ocho pares de cebadores para los siete virus y un control interno. Estos cebadores han sido diseñados a partir de regiones altamente conservadas de las secuencias genéticas de los virus obtenidas de Genbank (Maryland, EEUU): de los genes de hemaglutinina-neuraminidasa en el caso de los virus Parainfluenza 1, 2 y 3, del gen de la membrana del virus de la Gripe A, del gen no estructural del virus de la Gripe B y de los genes de la nucleocápside y Ib de los Virus Respiratorio Sincitial A y B.

Con las técnicas microbiológicas empleadas no se pudo alcanzar el diagnóstico etiológico de dos virus que pueden ser responsables de este tipo de infecciones respiratorias: Coronavirus y Metapneumovirus. El primero de ellos es de muy difícil

cultivo en los medios celulares convencionalmente empleados y en el segundo de los casos sólo se puede alcanzar el diagnóstico mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa no disponibles para este estudio.

5.5. Seguimiento clínico

Todos los pacientes que fueron valorados en el hospital por presentar un cuadro clínico sugestivo de infección por virus respiratorios de vías respiratorias altas recibieron recomendaciones sobre medidas sintomáticas hasta la resolución del cuadro clínico: tratamiento con paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos, descongestionantes nasales en dosis única y aire húmedo. En el caso de sospecha clínica de infección por el virus de la Gripe se pautó zanamivir por vía inhalada 10 mg (2 inhalaciones) / 12 horas durante 5 días. Los pacientes fueron advertidos de la necesidad de consultar de nuevo con el investigador del estudio o de acudir al Servicio de Urgencias del hospital en caso de deterioro clínico.

A todos los pacientes se les realizó un seguimiento clínico mediante llamada telefónica o nueva cita en el hospital, según se consideró indicado en cada caso, a las 48-72 horas de la visita inicial. Posteriormente se contactó a intervalos regulares hasta la completa resolución clínica de cada uno de los episodios infecciosos.

En caso de neumonía se siguieron los protocolos del Hospital Universitario 12 de Octubre para esta patología. Al tratarse de pacientes inmunodeprimidos, si presentaban esta patología fueron inicialmente ingresados en el hospital y tratados con antibióticos por vía intravenosa.

Se realizó un registro escrito para cada paciente de todas las visitas clínicas y de todos los contactos telefónicos realizados durante los meses en los que se desarrolló el estudio. Los episodios de rechazo, los ingresos hospitalarios y otras complicaciones ocurridas a los pacientes de la cohorte durante los meses de seguimiento, se detectaron mediante la red informática interna del Hospital Universitario 12 de Octubre y la revisión de las historias clínicas correspondientes.

5.6. Datos meteorológicos

Los datos meteorológicos (temperatura media, pluviosidad y humedad relativa del aire) correspondientes a los meses a lo largo de los cuales se desarrolló el estudio, fueron facilitados por el Centro Territorial de Madrid y Castilla-La Mancha del Instituto Nacional de Meteorología²⁵⁷. Corresponden a los valores registrados en la estación meteorológica del Parque del Retiro de Madrid.

5.7. Estudio estadístico

Las proporciones se compararon con la prueba de χ^2 o mediante la prueba exacta de Fisher cuando se trataba de números de pequeña cuantía. Las medias calculadas se compararon entre sí usando la prueba de la t de Student. Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas si la probabilidad de error era menor del 5% ($p < 0,05$).

6. Resultados

6.1. Características de la cohorte

Se enviaron 210 misivas solicitando la participación de los pacientes en el estudio: 70 a pacientes portadores de un trasplante cardíaco, 70 a portadores de un trasplante hepático y 70 a portadores de un trasplante renal. En análisis final se incluyeron 152 pacientes, correspondientes a:

- 56 trasplantados cardíacos
- 47 trasplantados hepáticos
- 49 trasplantados renales

Se excluyeron de la cohorte inicial a 58 pacientes (27,6% del total). Las causas de la exclusión de estos 58 pacientes fueron las siguientes:

- Un trasplantado renal fue excluido porque entre el reclutamiento y el inicio del estudio había sufrido un rechazo del órgano trasplantado. Se había realizado una trasplantectomía y el paciente se encontraba de nuevo en programa de hemodiálisis.
- Un trasplantado cardíaco fue excluido por haber sufrido un accidente de tráfico, con limitación en su movilidad e imposibilidad para los desplazamientos al hospital en caso de infección respiratoria de vías altas.
- Dos pacientes fallecieron antes del inicio del estudio: un trasplantado cardíaco y un trasplantado hepático.
- Nueve pacientes habían trasladado su domicilio habitual fuera de Madrid o de su entorno, lo que imposibilitaba su rápido desplazamiento al hospital en caso de infección respiratoria: dos portadores de trasplante cardíaco, cuatro de trasplante hepático y tres de trasplante renal.
- 45 pacientes fueron excluidos porque no cumplieron con los criterios de inclusión en la cohorte definitiva (devolución del cuestionario contestado y al

menos un contacto telefónico con el investigador principal): 10 trasplantados cardíacos, 18 trasplantados hepáticos y 17 trasplantados renales.

Las características basales, respecto del riesgo de infección por virus respiratorios, de los sujetos que finalmente no participaron en el estudio completo no eran diferentes de las de los sujetos incluidos.

En los 152 pacientes de la cohorte seguidos prospectivamente durante los meses de estudio había 102 varones y 50 mujeres. Esta distribución por sexos es similar a la del global de los pacientes trasplantados del Hospital Universitario 12 de Octubre (datos no publicados). La edad media fue de 55 años (rango 19 a 79 años, desviación estándar 12,44). Los fármacos inmunosupresores que estaban recibiendo eran:

- Esteroides: 86 pacientes
- Ciclosporina: 67 pacientes
- Tacrolimus: 78 pacientes
- Micofenolato: 73 pacientes
- Azatioprina: 43 pacientes

6.2. Episodios detectados de infección por virus respiratorios

De los 152 pacientes que participaron finalmente en el estudio se detectaron 81 episodios de infecciones respiratorias que cumplían los criterios establecidos inicialmente (Tabla 8 y Figura 21). Estos 81 episodios infecciosos se produjeron en 67 pacientes de la cohorte repartidos de la siguiente manera:

- 35 pacientes trasplantados cardíacos
- 20 pacientes trasplantados hepáticos
- 12 pacientes trasplantados renales

En ocho casos el paciente presentó más de un episodio de infección respiratoria:

- Siete pacientes presentaron dos episodios (cinco cardíacos, uno hepático y uno renal)
- Dos pacientes presentaron tres episodios (los dos trasplantados hepáticos)
- Un paciente presentó cuatro episodios (trasplantado hepático)

La distribución de episodios según el tipo de trasplante fue la siguiente:

- 40 episodios en 56 trasplantados cardíacos
- 28 episodios en 47 trasplantados hepáticos
- 13 episodios en 49 trasplantados renales

La diferencia es estadísticamente significativa entre los trasplantados cardíacos y los renales ($p = 0,00001$ con un intervalo de confianza del 95% entre 27,7 y 62,009) y entre los trasplantados hepáticos y los renales ($p = 0,0029$ con un intervalo de confianza del 95% entre 14,3 y 51,7). La diferencia en el número de episodios detectados de infección por virus respiratorios no es estadísticamente significativa entre los trasplantados cardíacos y hepáticos.

De los 67 pacientes que presentaron infección respiratoria, en 58 casos esa infección se produjo más de 12 meses después del trasplante y en los nueve restantes las infecciones se produjeron en los primeros 12 meses después del trasplante.

Figura 21 - Reclutamiento y episodios infecciosos en los sujetos de la cohorte

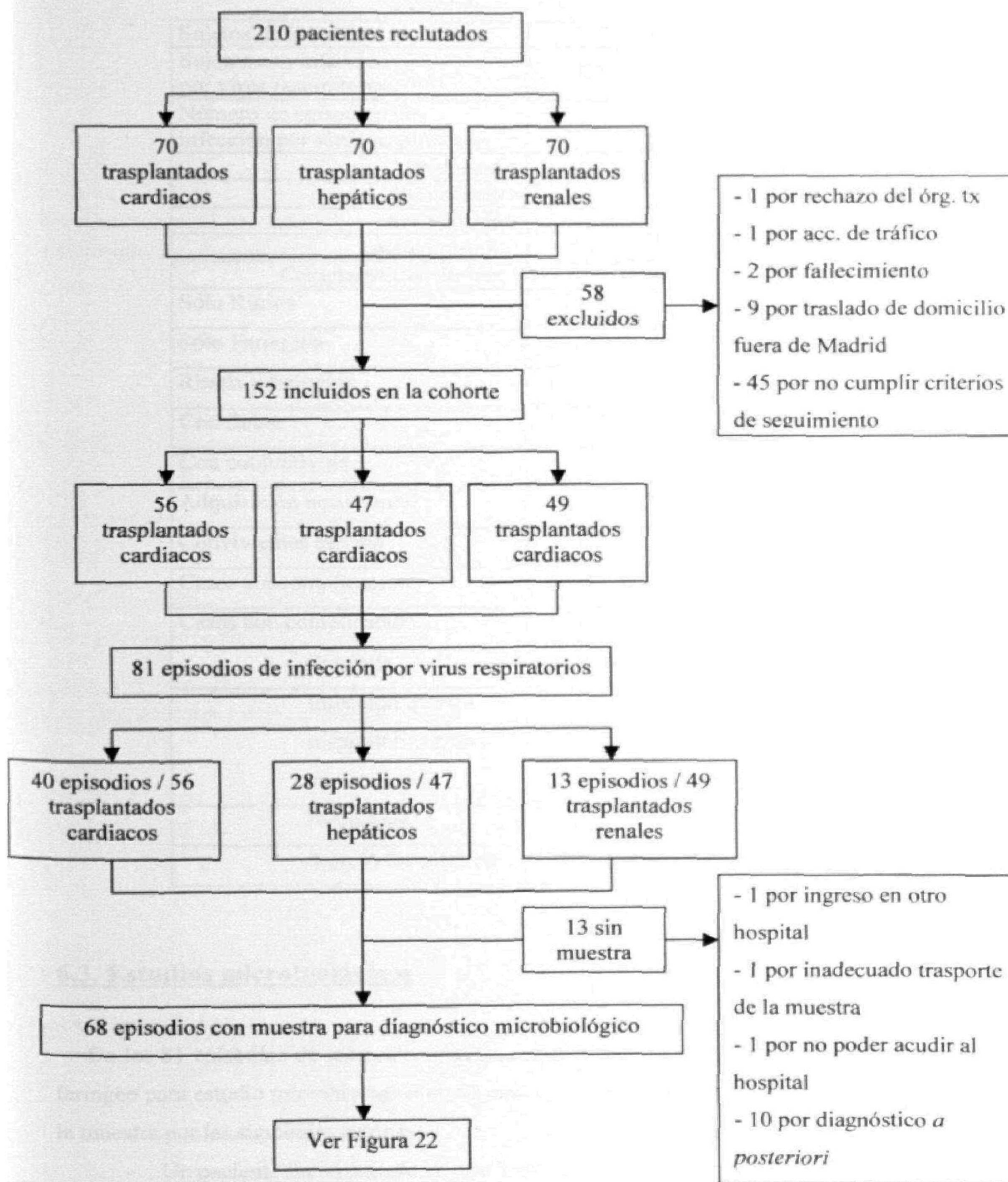


Tabla 8 - Episodios de infección por virus respiratorios de los sujetos de la cohorte

Sujetos en la cohorte	152
Sujetos con infección por virus respiratorios	67
Número de episodios de infección por virus respiratorios	81
un episodio	57
dos episodios	7
tres episodios	2
cuatro episodios	1
Características clínicas (%)	
Sólo Rinitis	36 (44,4)
Sólo Faringitis	30 (37,0)
Rinitis y faringitis	15 (18,5)
Con fiebre	11 (13,5)
Con conjuntivitis	6 (7,4)
Adquisición nosocomial	1 (1,2)
Convivientes afectos	23 (28,3)
Casos sin complicación	66 (81,4)
Casos con complicación	15 (18,5)
Sinusitis	2 (2,4)
Infección de vías respiratorias bajas sin neumonía	10 (12,3)
Neumonía	3 (3,7)
Ingreso hospitalario	5 (6,1)

6.3. Estudios microbiológicos

De los 81 episodios de infección respiratoria se extrajo muestra de exudado nasal y faríngeo para estudio microbiológico en 68 casos. En los 13 restantes no se pudo extraer la muestra por las siguientes razones:

- Un paciente fue ingresado en otro hospital
- En un caso no se realizó adecuadamente el transporte y almacenamiento de la muestra

- Un paciente se encontraba fuera de Madrid en el momento de presentar el cuadro clínico
- Diez pacientes comunicaron *a posteriori* que habían presentado un episodio de infección respiratoria

De las 68 muestras extraídas para estudio microbiológico se procesaron para cultivo de virus en medio celular todas ellas y se procesaron para realización de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa 43 muestras. Globalmente los resultados microbiológicos fueron positivos en 17 casos (25% de las muestras):

- 11 / 68 muestras fueron positivas en el cultivo celular (16,1%).
- 7 / 43 muestras fueron positivas con las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (16,27 %)

Los cuatro casos de infección por Picornavirus y la infección por Adenovirus no eran detectables por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa empleada. Si se excluyen estos cuatro casos el rendimiento del cultivo hubiera sido del 10,29% frente al 16,27% de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa.

Los virus detectados mediante cultivo celular fueron los siguientes:

- En cuatro casos se cultivó Picornavirus
- En tres casos se cultivó virus de la Gripe grupo A
- En tres casos se cultivó Virus Respiratorio Sincitial
- En un caso se cultivó Adenovirus

Los virus detectados mediante reacción en cadena de la polimerasa fueron los siguientes:

- En tres casos virus de la Gripe grupo A (uno de ellos también detectado mediante cultivo, paciente 32)
- En un caso virus de la Gripe grupo B
- En tres casos Virus Respiratorio Sincitial tipo A

Por tanto de los siete casos diagnosticados etiológicamente mediante reacción en cadena de la polimerasa, solamente en un caso el cultivo convencional fue también positivo (6 / 7 casos discordantes a favor de la reacción en cadena de la polimerasa).

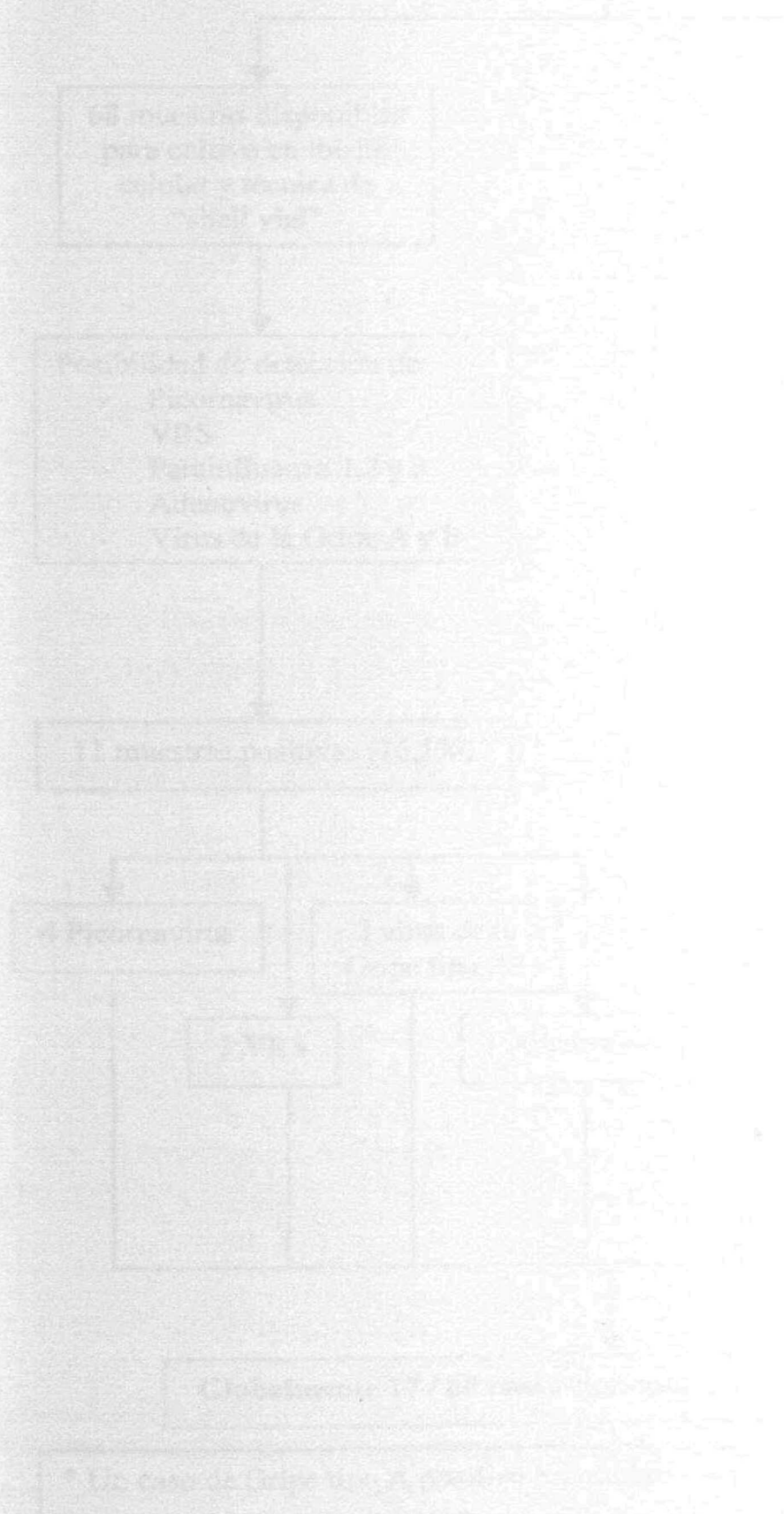
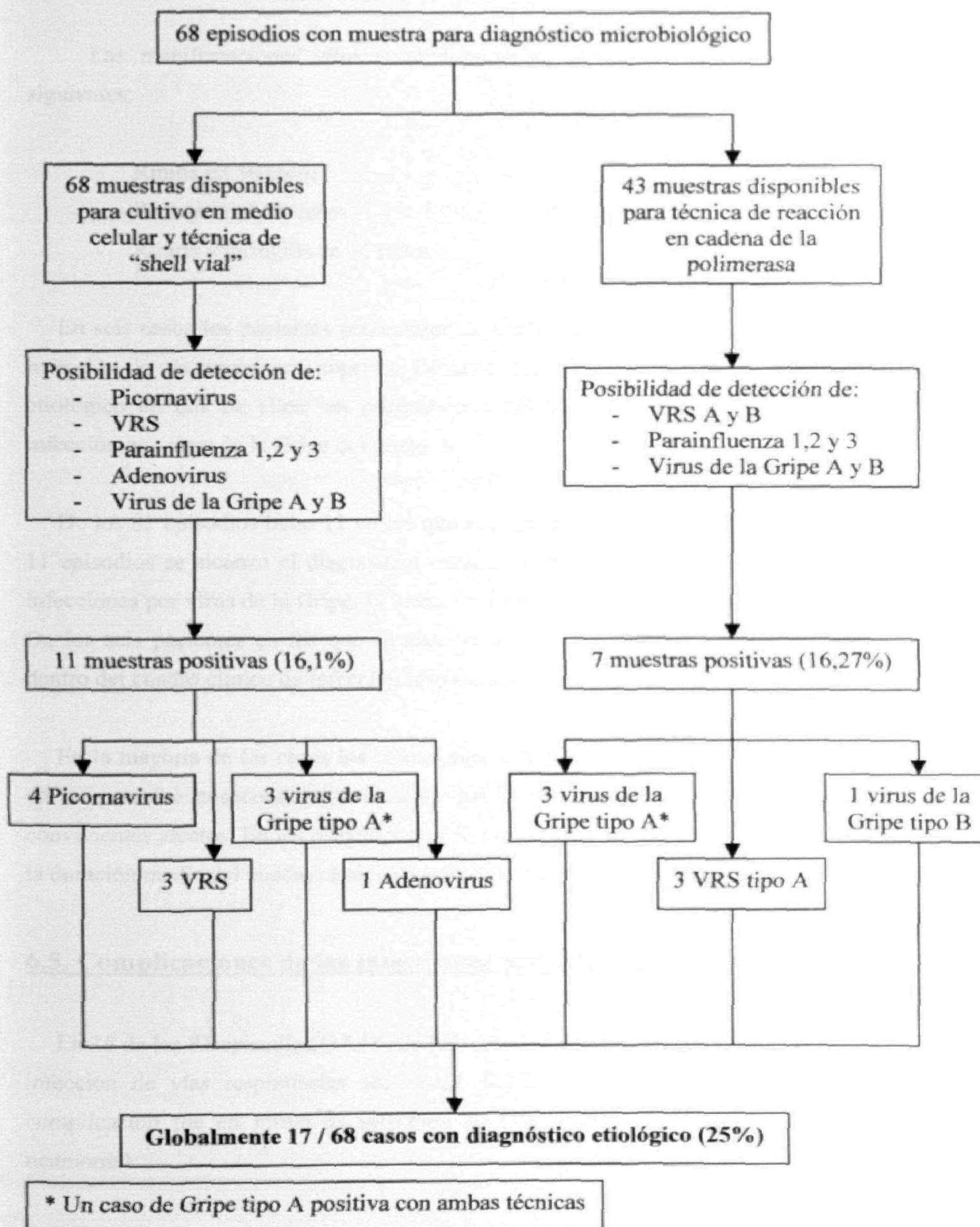


Figura 22 - Diagnóstico microbiológico de los episodios de infección por virus respiratorios de los sujetos de la cohorte.



6.4. Cuadro clínico de las infecciones de vías respiratorias superiores

Las manifestaciones clínicas predominantes en los 81 episodios fueron las siguientes:

- Rinitis en 36 casos
- Faringitis en 30 casos
- Rinitis y faringitis en 15 casos

En seis casos los pacientes presentaron conjuntivitis dentro de su cuadro clínico de infección de vía respiratoria superior. De estos seis pacientes se alcanzó el diagnóstico etiológico en dos de ellos: un paciente con infección por Picornavirus y otro con infección por virus de la Gripe del grupo A.

De los 81 episodios hubo 11 en los que el paciente presentó fiebre. En seis de estos 11 episodios se alcanzó el diagnóstico etiológico: en cinco de los casos se trataba de infecciones por virus de la Gripe. El sexto fue el paciente en el que se aisló Adenovirus. De los seis pacientes en los que se aisló virus de la Gripe, cinco presentaron fiebre dentro del cuadro clínico de infección respiratoria.

En la mayoría de los casos las infecciones fueron adquiridas en la comunidad, pero en un caso fue nosocomial (paciente 4). En 23 de los 81 episodios (28,40%) había convivientes afectados. En los pacientes que no presentaron complicaciones (66 episodios) la duración media del cuadro clínico de infección respiratoria fue de 7,6 días.

6.5. Complicaciones de las infecciones por virus respiratorios

En 15 de los 81 episodios (18,5% de los casos) se produjo alguna complicación de la infección de vías respiratorias superiores. En 13 de ellos (16% de los casos) la complicación fue en forma de infección de vías respiratorias inferiores (con o sin neumonía):

- Dos episodios de sinusitis por sobreinfección bacteriana.
- Diez episodios de infección de vías respiratorias bajas sin neumonía. Uno de estos episodios precisó de ingreso hospitalario y en uno de ellos se aisló virus de la Gripe del grupo A.
- Tres episodios de neumonía. En los tres casos los pacientes ingresaron en el hospital. Uno de estos episodios se produjo en una paciente en la que se aisló Virus Respiratorio Sincitial, precisó de ingreso en unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica (paciente 51).

Un 3,7% de las infecciones por virus respiratorios de los sujetos de la cohorte se complicaron en forma de neumonía. De modo que en los siete meses de seguimiento de la cohorte la incidencia de neumonía como consecuencia de una infección por virus respiratorios fue del 1,9% (tres episodios en 152 pacientes incluidos en la cohorte).

La distribución de las complicaciones según el tipo de trasplante y el número de episodios fue la siguiente:

- 11 complicaciones / 40 episodios / 35 trasplantados cardíacos
- Dos complicaciones / 28 episodios / 20 trasplantados hepáticos
- Una complicación / 13 episodios / 12 trasplantados renales

Aunque la aparición de complicaciones fue más frecuente en los trasplantados cardíacos (27,5% de los episodios) que en los hepáticos (10,7% de los episodios) y que en los renales (7,8% de los episodios), las diferencias no son estadísticamente significativas entre ninguno de los tres grupos.

Tabla 9 - Sujetos de la cohorte que presentaron infección por virus respiratorios

N°	Tipo de Trasplante	Edad	V/M	TP/T	VG	Clínica de la infección por virus respiratorios	Complicaciones	DC	Fecha del episodio	Cultivo en medio celular	Reacción en cadena de la polimerasa	TE
1	Cardíaco	65	M	> 12	Sí	Rinitis / Faringitis	No	20	Diciembre 2002	VRS	No disponible	3
						Faringitis	Infec. vías resp. inf.	10	Febrero 2003	Negativo	Negativo	10
2	Cardíaco	68	V	> 12	Sí	Rinitis	Infec. vías resp. inf.	15	Febrero 2003	No tomada muestra		
3	Cardíaco	67	V	> 12	Sí	Rinitis	Neumonía	15	Diciembre 2002	Negativo	No disponible	2
4	Cardíaco	36	M	< 1	No	Faringitis	Infec. vías resp. inf.	10	Octubre 2002	Negativo	No disponible	3
5	Cardíaco	35	M	> 12	No	Rinitis	No	5	Marzo 2003	Negativo	Negativo	2
6	Cardíaco	71	V	> 12	No	Rinitis	No	7	Diciembre 2002	No tomada muestra		
7	Cardíaco	59	V	> 12	Sí	Faringitis	No	7	Diciembre 2002	Negativo	No disponible	
8	Cardíaco	68	V	> 12	No	Faringitis	Infec. vías resp. inf.	14	Diciembre 2002	Negativo	No disponible	7
9	Cardíaco	69	V	> 12	Sí	Faringitis	Neumonía	20	Octubre 2002	Fallo del transporte		
						Faringitis	No	7	Febrero 2003	Negativo	Negativo	7
10	Cardíaco	52	V	> 12	Sí	Rinitis / Faringitis	No	6	Diciembre 2002	No tomada muestra		
						Faringitis / Fiebre	No	8	Febrero 2003	Negativo	Negativo	4
11	Cardíaco	58	V	> 12	No	Rinitis	No	7	Marzo 2003	Negativo	Negativo	3
12	Cardíaco	65	V	> 12	Sí	Rinitis	No	6	Febrero 2003	No tomada muestra		
						Faringitis	No	6	Marzo 2003	Negativo	Negativo	2
13	Cardíaco	65	V	> 12	Sí	Faringitis	No	8	Noviembre 2002	No tomada muestra		
14	Cardíaco	34	M	> 12	No	Rinitis / Faringitis	No	9	Diciembre 2002	Negativo	VRS tipo A	9
15	Cardíaco	69	M	> 12	Sí	Rinitis / Faringitis	No	7	Enero 2003	Negativo	No disponible	8
16	Cardíaco	59	V	> 12	No	Faringitis / Fiebre	No	8	Enero 2003	Negativo	Gripe tipo A	2
17	Cardíaco	62	V	9	Sí	Rinitis	No	6	Octubre 2002	Negativo	No disponible	3
18	Cardíaco	72	V	> 12	Sí	Rinitis	No	6	Marzo 2003	Negativo	Negativo	1
19	Cardíaco	65	M	> 12	No	Rinitis / Faringitis	Infec. vías resp. inf.	10	Febrero 2003	Negativo	Negativo	4
20	Cardíaco	28	M	> 12	Sí	Rinitis	No	5	Febrero 2003	Negativo	Negativo	2
21	Cardíaco	59	V	> 12	No	Rinitis	No	17	Diciembre 2002	Negativo	VRS tipo A	15
22	Cardíaco	59	V	> 12	Sí	Rinitis / Fiebre	Infec. vías resp. inf.	15	Diciembre 2002	Negativo	No disponible	2
23	Cardíaco	67	V	> 12	Sí	Rinitis / Faringitis	Sinusitis bacteriana	10	Febrero 2003	Negativo	Negativo	3
						Faringitis	No	5	Marzo 2003	No tomada muestra		
24	Cardíaco	64	V	> 12	Sí	Rinitis / Faringitis	No	7	Enero 2003	Negativo	Negativo	3
25	Cardíaco	66	V	11	Sí	Rinitis/Conjuntivitis	No	6	Febrero 2003	Negativo	Negativo	1
26	Cardíaco	71	V	> 12	No	Rinitis / Fiebre	No	10	Marzo 2003	Gripe tipo A	No disponible	2
27	Cardíaco	56	M	> 12	Sí	Faringitis	Infec. vías resp. inf.	15	Enero 2003	No tomada muestra		
28	Cardíaco	69	V	> 12	Sí	Faringitis	No	6	Febrero 2003	No tomada muestra		
29	Cardíaco	64	V	> 12	No	Faringitis	Infec. vías resp. inf.	10	Noviembre 2002	Negativo	No disponible	2
30	Cardíaco	68	V	> 12	No	Rinitis/Conjuntivitis	No	7	Enero 2003	Negativo	Negativo	1
31	Cardíaco	57	V	> 12	Sí	Rinitis	No	7	Diciembre 2002	Picornavirus	No disponible	1
32	Cardíaco	58	V	11	Sí	Rinitis / Faringitis / Fiebre/Conjuntivitis	No	8	Febrero 2003	Gripe tipo A	Gripe tipo A	7
33	Cardíaco	61	V	> 12	Sí	Rinitis	No	8	Marzo 2003	Negativo	Negativo	3
34	Cardíaco	69	V	> 12	Sí	Rinitis / Faringitis	No	10	Febrero 2003	Negativo	Negativo	7
35	Cardíaco	51	M	> 12	No	Rinitis	No	10	Febrero 2003	Negativo	Negativo	7
36	Hepático	67	M	> 12	Sí	Faringitis	No	6	Marzo 2003	Negativo	No disponible	1
37	Hepático	59	V	> 12	No	Faringitis	No	12	Diciembre 2002	VRS	No disponible	2
38	Hepático	55	V	> 12	Sí	Faringitis	No	8	Octubre 2002	Negativo	No disponible	4
39	Hepático	66	M	> 12	Sí	Rinitis	No	7	Abril 2003	No tomada muestra		

40	Hepático	50	V	> 12	No	Rinitis / Faringitis	No	8	Enero 2003	Negativo	No disponible	3
41	Hepático	50	M	> 12	Si	Rinitis/Conjuntivitis	No	6	Febrero 2003	Negativo	Negativo	3
42	Hepático	53	M	> 12	No	Faringitis	Sinusitis bacteriana	10	Enero 2003	Negativo	No disponible	2
43	Hepático	62	V	> 12	No	Rinitis	No	10	Octubre 2002	Negativo	Negativo	6
44	Hepático	54	V	11	Si	Rinitis/Conjuntivitis	No	7	Diciembre 2002	Picornavirus	Negativo	3
45	Hepático	53	V	> 12	Si	Rinitis/Conjuntivitis	No	16	Noviembre 2002	Negativo	No disponible	3
						Faringitis	No	6	Abril 2003	No tomada muestra		
						Rinitis	No	6	Octubre 2002	Negativo	Negativo	2
46	Hepático	37	V	> 12	No	Faringitis / Fiebre	No	8	Noviembre 2002	Negativo	Negativo	2
						Faringitis	No	9	Febrero 2003	Negativo	Negativo	3
						Faringitis / Fiebre	No	8	Marzo 2003	Adenovirus	Negativo	6
47	Hepático	49	M	> 12	No	Faringitis	No	7	Febrero 2003	Negativo	Negativo	4
48	Hepático	50	M	> 12	No	Rinitis / Faringitis	No	14	Febrero 2003	Negativo	Negativo	10
49	Hepático	49	V	9	No	Rinitis	No	7	Diciembre 2002	Negativo	Negativo	2
						Rinitis	No	5	Noviembre 2002	Negativo	No disponible	2
50	Hepático	51	V	> 12	No	Faringitis	No	7	Febrero 2003	Negativo	Negativo	3
						Rinitis	No	6	Abril 2003	Negativo	Negativo	7
						Rinitis / Faringitis / Fiebre	No	5	Diciembre 2002	Negativo	Gripe tipo B	5
51	Hepático	63	M	> 12	Si	Rinitis / Faringitis / Fiebre	No	12	Febrero 2003	Negativo	Negativo	4
						Rinitis / Otolgia	Neumonía /UCI /VM	15	Abril 2003	VRS	No disponible	2
52	Hepático	58	V	11	Si	Rinitis / Fiebre	No	9	Febrero 2003	Negativo	Negativo	1
53	Hepático	67	V	> 12	No	Rinitis	No	5	Octubre 2002	Picornavirus	No disponible	1
54	Hepático	62	V	> 12	Si	Rinitis	No	9	Enero 2003	Negativo	No disponible	4
55	Hepático	68	V	> 12	Si	Faringitis	No	10	Febrero 2003	Negativo	Negativo	6
56	Renal	43	M	> 12	No	Rinitis / Faringitis	No	5	Noviembre 2002	Picornavirus	Negativo	2
57	Renal	19	M	> 12	No	Rinitis	No	5	Noviembre 2002	Negativo	Negativo	2
58	Renal	30	V	> 12	No	Faringitis / Fiebre	Infec. vías resp. inf.	7	Marzo 2003	Gripe tipo A	No disponible	2
59	Renal	49	M	11	Si	Rinitis	No	5	Diciembre 2002	Negativo	Negativo	1
60	Renal	50	M	> 12	No	Rinitis	No	5	Marzo 2003	Negativo	Negativo	3
61	Renal	60	V	> 12	No	Faringitis	No	5	Abril 2003	Negativo	No disponible	3
						Faringitis	No	5	Abril 2003	Negativo	No disponible	3
						Rinitis	No	6	Abril 2003	No tomada muestra		
63	Renal	30	V	> 12	No	Rinitis/Conjuntivitis	No	6	Octubre 2002	Negativo	Negativo	1
64	Renal	31	M	> 12	No	Faringitis	No	7	Febrero 2003	Negativo	No disponible	7
65	Renal	33	V	> 12	Si	Rinitis / Faringitis	No	10	Diciembre 2002	Negativo	VRS tipo A	7
66	Renal	49	V	11	No	Faringitis	No	6	Abril 2003	No tomada muestra		
67	Renal	53	M	> 12	No	Rinitis	No	8	Febrero 2003	Negativo	Gripe tipo A	4

TPT – Tiempo postrasplante (meses)

VG – Vacunación frente al virus de la Gripe

DC – Duración de la clínica

TE – Tiempo desde el inicio de la clínica hasta la toma de la muestra para estudio microbiológico

VRS – Virus Respiratorio Sincitial

Infec. vías resp. inf. – Infección de vías respiratorias inferiores sin neumonía

UCI – Unidad de Cuidados Intensivos

VM – Ventilación mecánica

6.6. Distribución mensual de las infecciones y relación con los parámetros meteorológicos

El mayor número de episodios de infección respiratoria se detectó en el mes de Febrero (23 episodios), seguido por Diciembre (15), Marzo (11) (Figura 23). Respecto de las infecciones gripales, cuatro de los cinco casos de infección por virus de la Gripe tipo A se diagnosticaron en los meses de Febrero y Marzo. Esta incidencia coincide con los datos globales de incidencia de gripe en la Comunidad de Madrid para esa temporada²⁵⁸: en la comunidad la máxima incidencia se produjo en la semana novena del año 2003 (del 2 al 8 de Marzo de 2003) (Figura 24).

La única infección por virus de la Gripe de tipo B de la cohorte fue detectada en Diciembre de 2002. La mayoría de los aislamientos de este virus en la Comunidad de Madrid se produjeron en los meses de Diciembre de 2002, Enero y Febrero de 2003²⁵⁸ (Figura 24).

Figura 23 – Distribución por meses de los episodios de infección por virus respiratorios en los sujetos de la cohorte

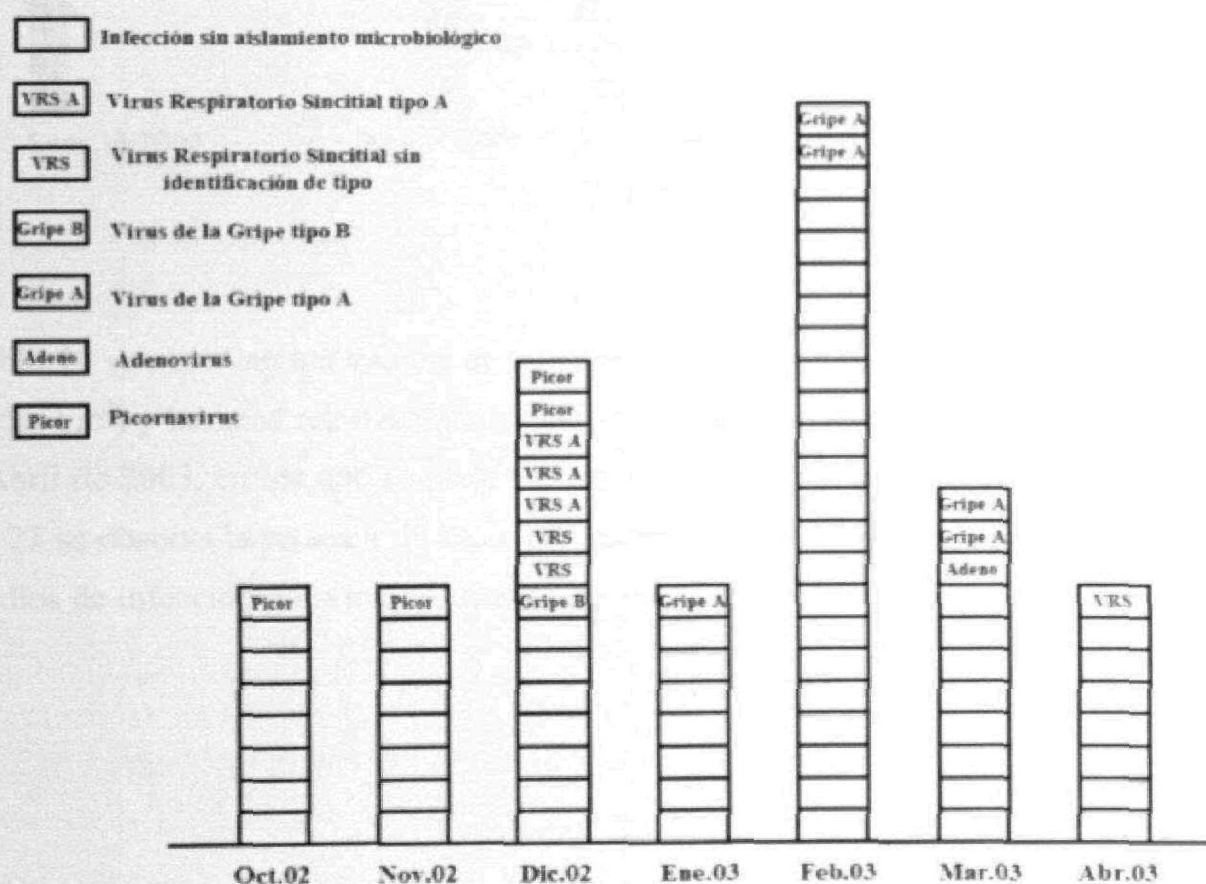
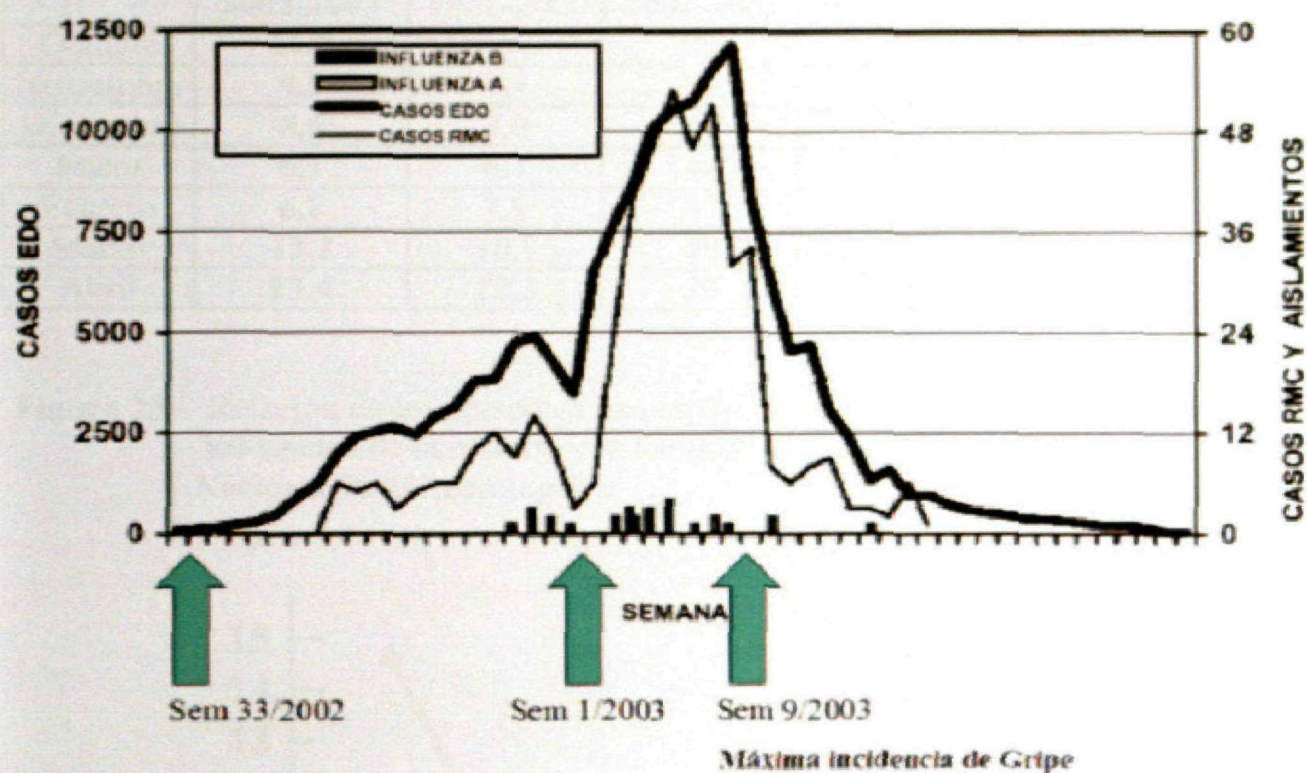


Figura 24 – Distribución por meses de los episodios de Gripe en la Comunidad de Madrid en la temporada 2002 – 2003. Boletín de Epidemiología de la Comunidad de Madrid²⁵⁸.

EDO – Enfermedad de Declaración Obligatoria

RMC – Red de Médicos Centinela



En la Tabla 10 se observan los valores de temperatura media ($^{\circ}\text{C}$), pluviosidad mensual acumulada (l/m^2) y humedad relativa del aire media (%) durante los meses de Octubre de 2002 a Abril de 2003, en los que se realizó el seguimiento de la cohorte. En las figuras 25, 26 y 27 se observa la relación de estos parámetros con la distribución por meses de los episodios de infección por virus respiratorios detectados en la cohorte.

	Temperatura Media (°C)		Precipitación Pluvial (l / m ²)		Humedad Relativa (%)	
	2002-2003	1971-2000	2002-2003	1971-2000	2002-2003	1971-2000
Octubre	14,8	14,6	72	49	74	64
Noviembre	20,0	20,2	90	56	80	73

	Temperatura Media (°C)		Pluviosidad Acumulada (l / m ²)		Humedad Relativa del Aire (%)	
	2002-2003	1971-2000	2002-2003	1971-2000	2002-2003	1971-2000
Octubre	14,8	14,6	72	49	74	64
Noviembre	9,9	9,7	90	56	80	70
Diciembre	8,6	7,0	62	56	83	74
Enero	6,1	6,1	44	37	72	71
Febrero	6,8	7,9	47	35	68	65
Marzo	12,2	10,7	40	26	58	54
Abril	13,4	12,3	39	47	59	55

Figura 25 – Relación de los episodios mensuales de infección por virus respiratorios en los sujetos de la cohorte y la temperatura media mensual. Fuente: Instituto Nacional de Meteorología.

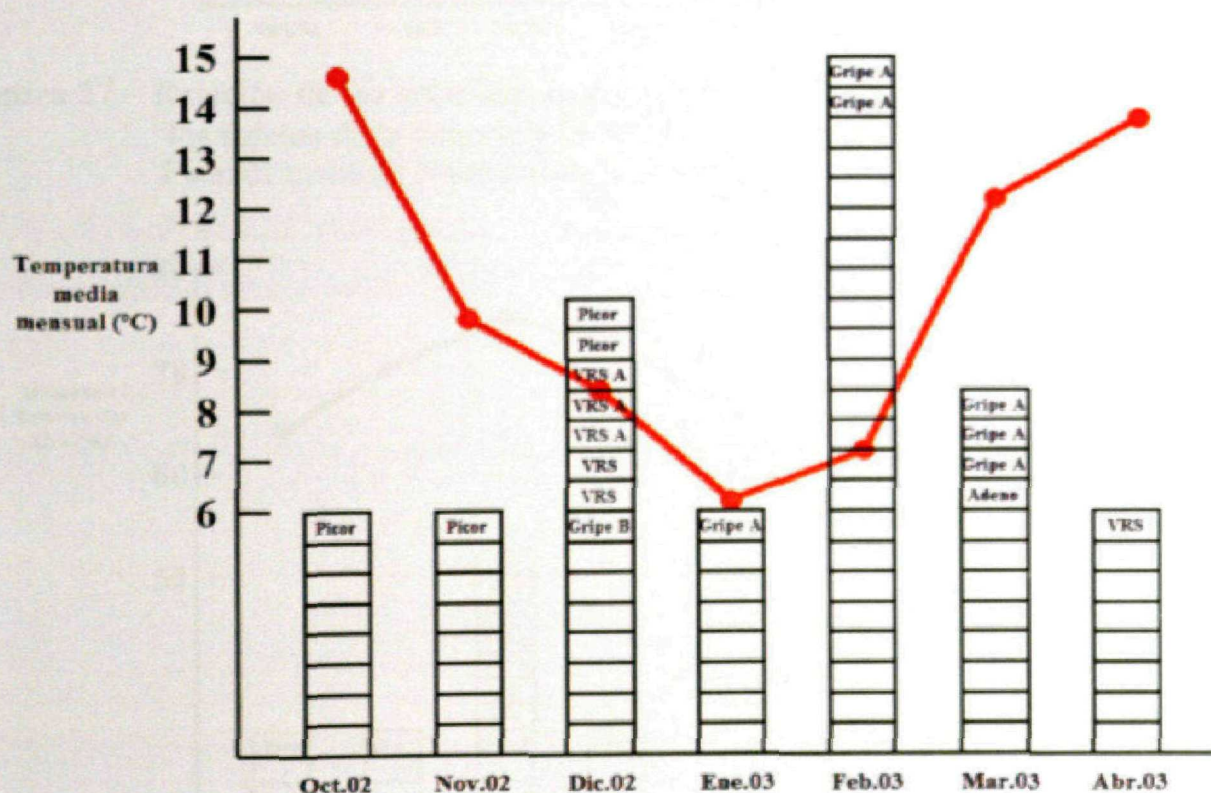


Figura 26 – Relación de los episodios mensuales de infección por virus respiratorios en los sujetos de la cohorte y la pluviosidad acumulada mensual. Fuente: Instituto Nacional de Meteorología.

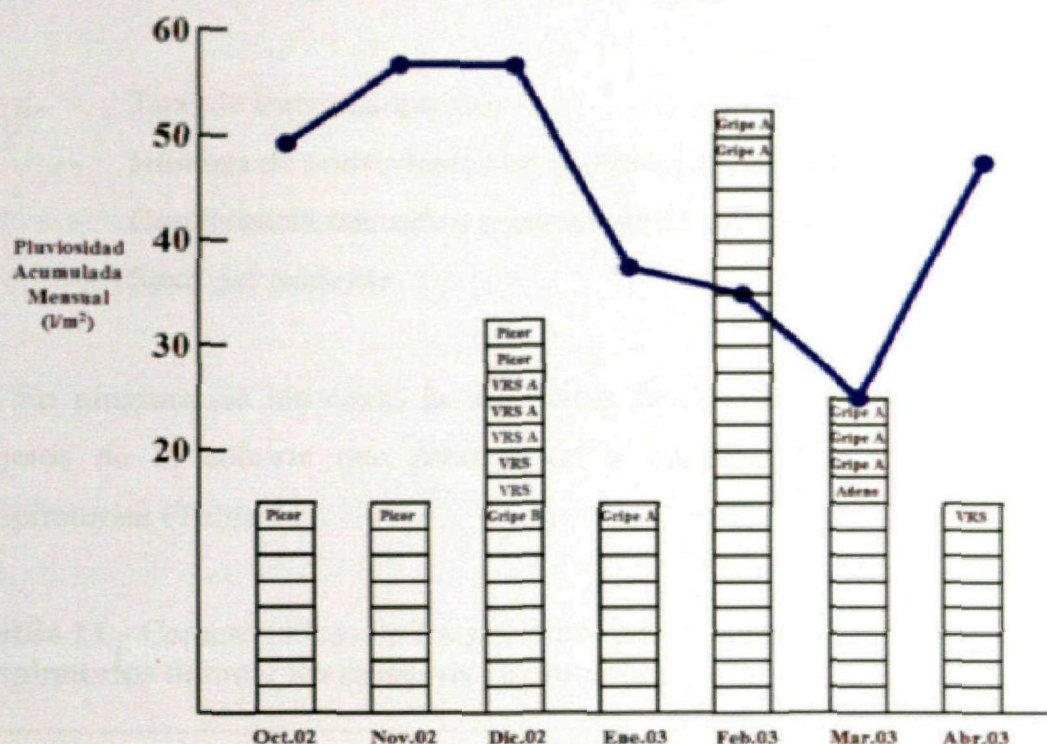
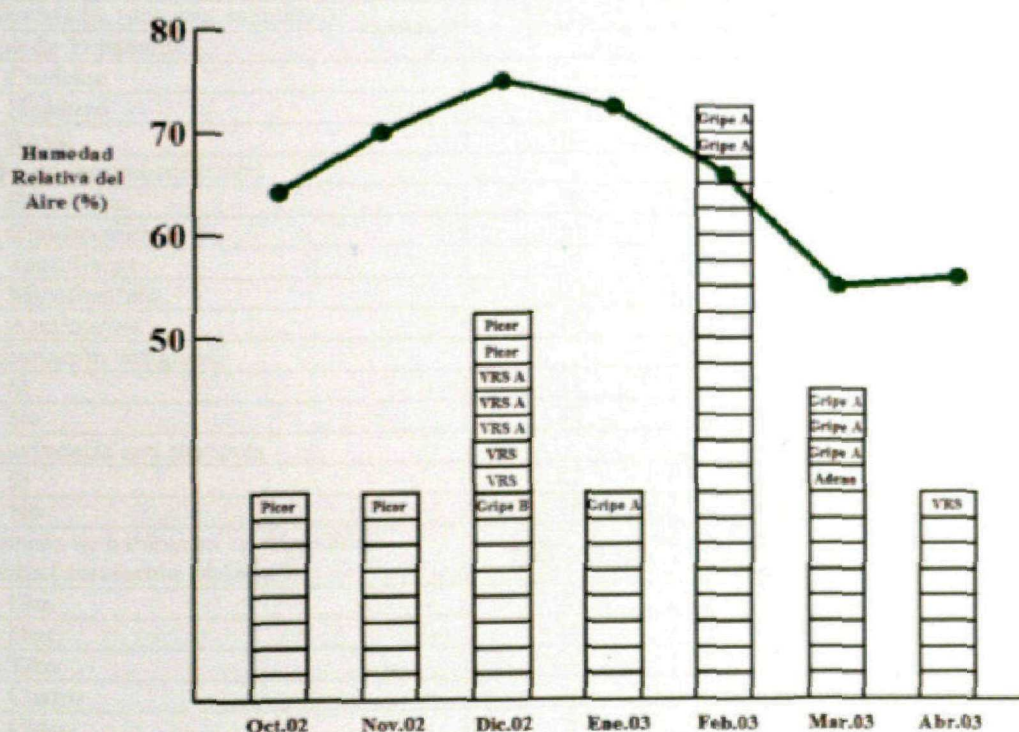


Figura 27 – Relación de los episodios mensuales de infección por virus respiratorios en los sujetos de la cohorte y la humedad relativa del aire media mensual. Fuente: Instituto Nacional de Meteorología.



6.7. Estudio de factores de riesgo de infección por virus respiratorios

Se estudiaron los siguientes factores de riesgo para infección respiratoria:

- Tipo de inmunosupresión
- Número de convivientes en el domicilio habitual del paciente
- Convivencia con niños menores de 14 años
- Sexo del paciente

En ninguno de los casos la diferencia fue estadísticamente significativa entre los sujetos de la cohorte que presentaron y aquellos que no presentaron infecciones respiratorias (Tabla 11).

Tabla 11 - Características de los pacientes de la cohorte con y sin infección por virus respiratorios durante los meses de seguimiento

	Con infección por virus respiratorios	Sin infección por virus respiratorios
Cohorte de 152 sujetos	67	85
Sexo		
Varón	43	59
Mujer	24	26
Edad Media (desviac. estándar.)	54 (12,2)	56,25 (12,6)
Tipo de Trasplante		
Cardíaco	35	21
Hepático	20	27
Renal	12	37
Tipo de Inmunosupresión		
Esteroides	36	50
Ciclosporina	35	32
Tacrolimus	26	52
Micofenolato	20	53
Azatioprina	25	18
Vacunación antigripal		
Sí	33	49
No	34	36
Convivencia con menores		
Sí	27	38
No	40	47
Número de habitantes en domicilio. Media (desviación estándar)	2,95 (1,23)	2,97 (1,18)
Uno	5	7
Dos	20	26
Tres	20	25
Cuatro	14	18
Cinco	5	7
Seis	3	2

6.8. Vacunación antigripal en los sujetos de la cohorte

De los 152 pacientes de la cohorte habían sido vacunados esa temporada frente al virus de la Gripe 82 (53,95%). Según el tipo de trasplante la tasa de vacunación fue la siguiente:

- 38 / 56 trasplantados cardiacos (67,86%)
- 23 / 47 trasplantados hepáticos (48,94%)
- 21 / 49 trasplantados renales (42,86%)

La diferencia en la tasa de vacunación es estadísticamente significativa entre los trasplantados cardiacos y los renales ($p = 0,0191$ con un intervalo de confianza del 95% entre 6,5 y 43,48). La diferencia no es estadísticamente significativa entre los trasplantados cardiacos y hepáticos ni entre trasplantados hepáticos y renales.

Según los grupos de edad la tasa de vacunación fue la siguiente:

- Menores de 65 años: 53 / 106 (50%)
- Mayores de 65 años: 29 / 46 (63,04%)

La diferencia entre los dos grupos no es estadísticamente significativa.

De los seis pacientes de la cohorte que presentaron infección confirmada microbiológicamente por virus de la Gripe su distribución respecto de la vacunación y tipo de trasplante fue la siguiente:

- Tres infecciones gripales fueron en trasplantados cardiacos, uno de ellos había sido vacunado, no lo habían sido los dos restantes.
- Una infección se produjo en un trasplantado hepático que sí había sido vacunado.
- Dos episodios gripales se produjeron en trasplantados renales, ninguno de los dos había recibido la vacunación antigripal.

Respecto de la distribución por edades de estos seis pacientes con infección por virus de la Gripe: sólo uno de los seis era mayor de 65 años y no había recibido la vacunación antigripal. Los cinco restantes eran menores de 65 años (dos habían recibido la vacunación y tres no la habían recibido).

6.9. Relación de las infecciones por virus respiratorios y el rechazo del órgano trasplantado

De los 67 pacientes que presentaron uno o más episodios clínicos de infección por virus respiratorios, ninguno presentó un episodio de rechazo del órgano trasplantado durante los nueve meses del estudio ni en los tres meses posteriores a la finalización del mismo.

6.10. Ingresos hospitalarios de los pacientes de la cohorte

Durante los meses de seguimiento de los sujetos de la cohorte (Octubre de 2002 a Abril de 2003) se produjeron 31 ingresos en el hospital por causas no programadas. Los motivos de estos ingresos se recogen en la Tabla 12. En cuatro de estos casos la causa del ingreso fue desencadenada por la infección por virus respiratorios y en otro de los casos la infección por virus respiratorios fue de adquisición nosocomial. De modo que las infecciones por virus respiratorios supusieron el 12,9% de los ingresos no programados de los pacientes incluidos en la cohorte durante los meses de seguimiento de la misma (4/31 ingresos). El 5% de los episodios de infección por virus respiratorios precisó de ingreso hospitalario (4/81 episodios).

Tabla 12 - Ingresos no programados de los pacientes de la cohorte durante los meses de seguimiento de la misma (Octubre 2002 a Abril de 2003).

Paciente	Tipo de Trasplante	Mes de Ingreso	Causa del ingreso
Sujetos que presentaron infección por virus respiratorios			
3	Cardíaco	Diciembre 2002	<i>Neumonía desencadenada por infección por virus respiratorio</i>
4	Cardíaco	Octubre 2002	<i>Infección de vías respiratorias bajas desencadenada por infección por virus respiratorio de adquisición nosocomial</i>
6	Cardíaco	Octubre 2002	Infección de vías respiratorias bajas no relacionada con infección por virus respiratorios
		Febrero 2003	Patología vascular de los miembros inferiores
9	Cardíaco	Octubre 2002	<i>Neumonía desencadenada por infección por virus respiratorio</i>
12	Cardíaco	Abril 2003	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>
16	Cardíaco	Noviembre 2002	Infección intestinal por Citomegalovirus
		Abril 2003	Aspergilosis pulmonar y linfoma cerebral
27	Cardíaco	Enero 2003	<i>Infección de vías respiratorias bajas desencadenada por infección por virus respiratorio</i>
		Marzo 2003	Hematoma inguinal postcateterismo cardíaco
38	Hepático	Noviembre 2002	Colangitis
51	Hepático	Abril 2003	<i>Neumonía desencadenada por Virus Respiratorio Sincitial</i>
53	Hepático	Marzo 2003	Fractura de tibia
65	Renal	Enero 2003	Estenosis de la arteria del riñón trasplantado
Sujetos que no presentaron infección por virus respiratorios			
A	Cardíaco	Octubre 2002	Infección de vías respiratorias inferiores no relacionada con infección por virus respiratorios
B	Renal	Noviembre 2002	Colangitis obstructiva. Cirugía por adenocarcinoma pancreático
		Abril 2003	Isquemia arterial aguda de miembros inferiores
C	Renal	Marzo 2003	Infección dental grave
D	Renal	Diciembre de 2002	Sepsis por <i>Escherichia coli</i> de origen urinario
E	Renal	Diciembre 2002	Infección de vías respiratorias inferiores no relacionada con infección por virus respiratorios
F	Renal	Febrero 2003	Gastroenteritis aguda con fracaso renal secundario
		Abril 2003	Infección de vías respiratorias inferiores no relacionada con infección por virus respiratorios
G	Renal	Octubre 2002	Rechazo agudo del riñón trasplantado
H	Renal	Febrero 2003	Descompensación diabética
I	Renal	Febrero 2003	Toxoinfección alimentaria
		Abril 2003	Gastroparesia diabética
J	Renal	Octubre 2002	Absceso en pared abdominal
K	Renal	Diciembre 2002	Insuficiencia renal en posible relación con toxicidad por inmunosupresores
L	Renal	Enero 2003	Politraumatismo secundario a accidente de tráfico
M	Renal	Noviembre 2002	Descompensación de diabetes esteroidea
		Marzo 2003	Insuficiencia cardíaca reagudizada

Notas:

- En **negrita y cursiva** se señalan los ingresos relacionados con infección por virus respiratorios
- No se han incluido en la tabla los ingresos programados (por ejemplo para biopsia miocárdica, renal o hepática, la administración de inmunoglobulinas o la extirpación de tumores cutáneos)

6.11. Casos clínicos singulares dentro de la cohorte

6.11.1. Paciente número 4

Se trata de una mujer de 36 años que recibió un trasplante cardíaco en Septiembre de 2002. Estaba recibiendo tratamiento inmunosupresor con prednisona, ciclosporina y micofenolato. Presentó la peculiaridad de que la infección fue de adquisición nosocomial: antes del alta tras el trasplante presentó un episodio de infección respiratoria que comenzó con faringitis y se complicó en forma de traqueobronquitis. Los estudios microbiológicos fueron negativos. El cuadro clínico se resolvió en 10 días. No se consiguió identificar a la posible fuente del contagio entre sus familiares que la visitaron ni entre el personal sanitario que la atendió durante ese periodo.

6.11.2. Paciente número 46

Se trata de un varón de 37 años que había recibido un trasplante hepático en Octubre de 2000. No había recibido la vacunación antigripal. Estaba recibiendo tratamiento inmunosupresor con tacrolimus. Presentó 4 episodios de infección de vías respiratorias: en Octubre y Noviembre de 2002 y en Febrero y Marzo de 2003. En este último episodio se aisló Adenovirus en exudado nasofaríngeo. Todos los episodios se resolvieron sin complicaciones. Este paciente presentaba la peculiaridad de que tenía dos hijos, de 1 y 4 años de edad, que acudían regularmente a una guardería. Al menos uno de los hijos presentó clínica respiratoria coincidiendo con la del paciente en tres de los cuatro episodios que presentó a lo largo de los meses de seguimiento de la cohorte.

6.11.3. Paciente número 51

Se trata de una paciente de 63 años que había recibido un trasplante hepático en Marzo de 2001. La paciente había recibido la vacunación antigripal en Octubre de 2002. Estaba recibiendo tratamiento inmunosupresor con ciclosporina. Esta paciente presentó tres episodios de infección respiratoria. En dos de ellos se llegó al diagnóstico etiológico:

En Diciembre de 2003 presentó un cuadro de rinitis y faringitis con fiebre. En secreciones respiratorias se aisló virus de la Gripe tipo B mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa. El cuadro clínico se resolvió sin complicaciones bajo tratamiento sintomático.

En Febrero de 2003 presentó de nuevo rinitis, faringitis y fiebre. En este episodio las técnicas microbiológicas fueron negativas. La paciente recibió tratamiento sintomático con paracetamol, resolviéndose la clínica en 12 días.

Por último, en Abril de 2003 presentó un cuadro de rinitis con otalgia, sin fiebre, con auscultación pulmonar sin alteraciones, por lo que se inició tratamiento sintomático con paracetamol. En las 48 horas siguientes la paciente presentó tos con expectoración ligeramente hemoptoica, fiebre de 38,5° C y dolor torácico de tipo pleurítico en hemitórax derecho, con irradiación a la escápula. A la auscultación se escucharon crepitantes en campo medio del hemitórax derecho. Se realizó una radiografía de tórax (Figura 28) en la que se observaba un infiltrado neumónico en segmento lateral del lóbulo medio. La paciente fue ingresada en el hospital y se inició tratamiento antibiótico con levofloxacino y meropenem por vía intravenosa. A pesar del tratamiento instaurado la paciente evolucionó desfavorablemente, con disnea intensa e hipoxemia progresiva (a pesar oxigenoterapia mediante mascarilla con reservorio). Fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos donde se procedió a intubación orotraqueal y ventilación mecánica. En una nueva radiografía de tórax se observaban infiltrados aludonosos bilaterales de predominio derecho (Figura 29). La detección de antígeno de *Legionella* en orina y los hemocultivos fueron negativos. Se realizó un lavado broncoalveolar mediante fibrobroncoscopia, que se procesó para citología y para cultivo de bacterias convencionales, micobacterias, hongos (incluido *Pneumocystis jiroveci*) y virus. El único resultado microbiológico positivo fue la detección en dicho lavado de Virus Respiratorio Sincitial. No se puede descartar la sobreinfección dado que la técnica se realizó cuando la paciente ya había recibido tratamiento antibiótico durante 72 horas. Los médicos responsables en ese momento de la atención de la paciente no consideraron indicado el tratamiento con ribavirina. Tras un ingreso prolongado en la unidad de cuidados intensivos y posteriormente en una planta de hospitalización convencional, el cuadro clínico se resolvió *ad integrum*.

Figura 28 – Paciente número 51 de la cohorte. Trasplantada hepática. Radiografía de tórax posteroanterior y lateral al ingreso por neumonía por Virus Respiratorio Sincitial.

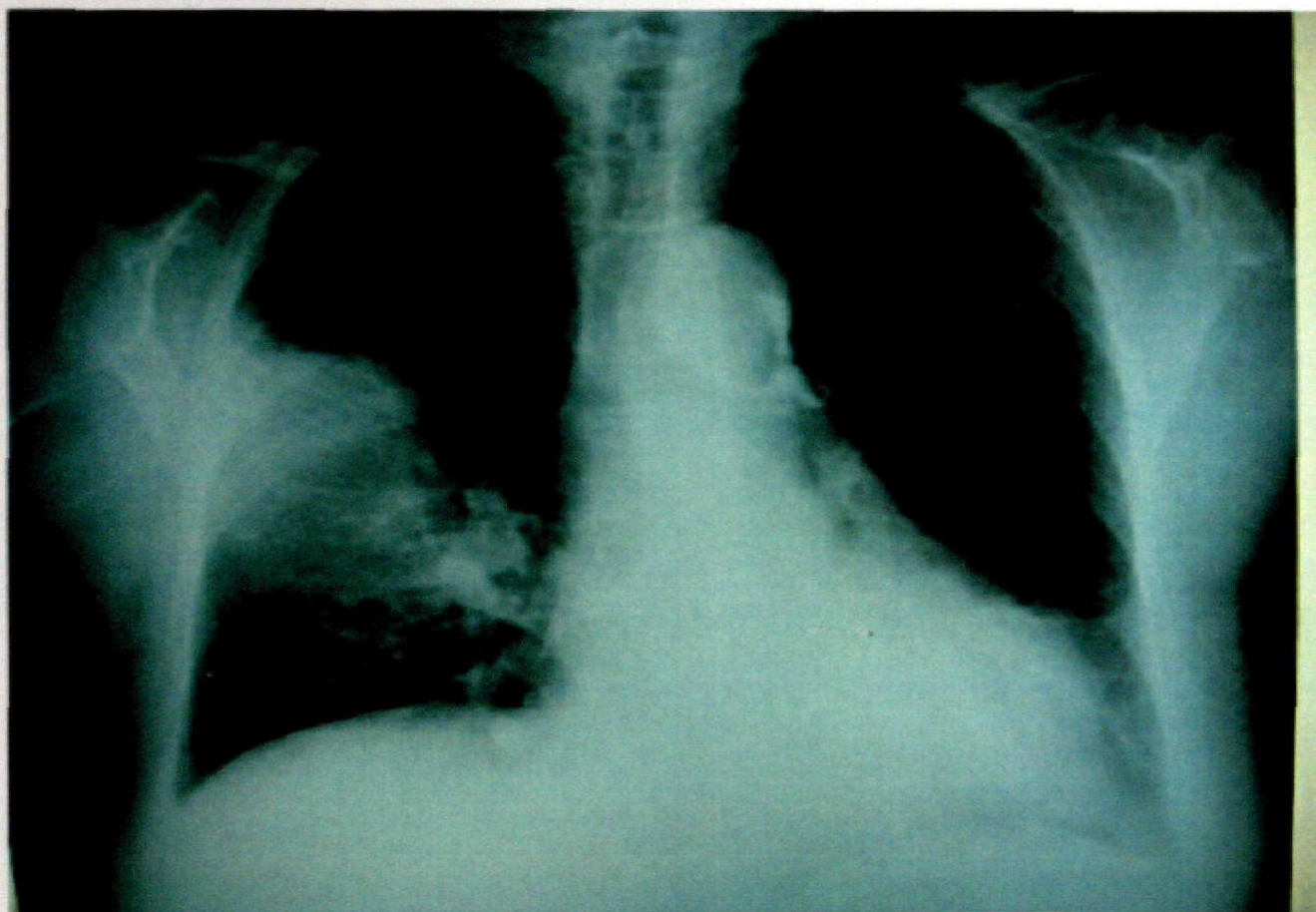
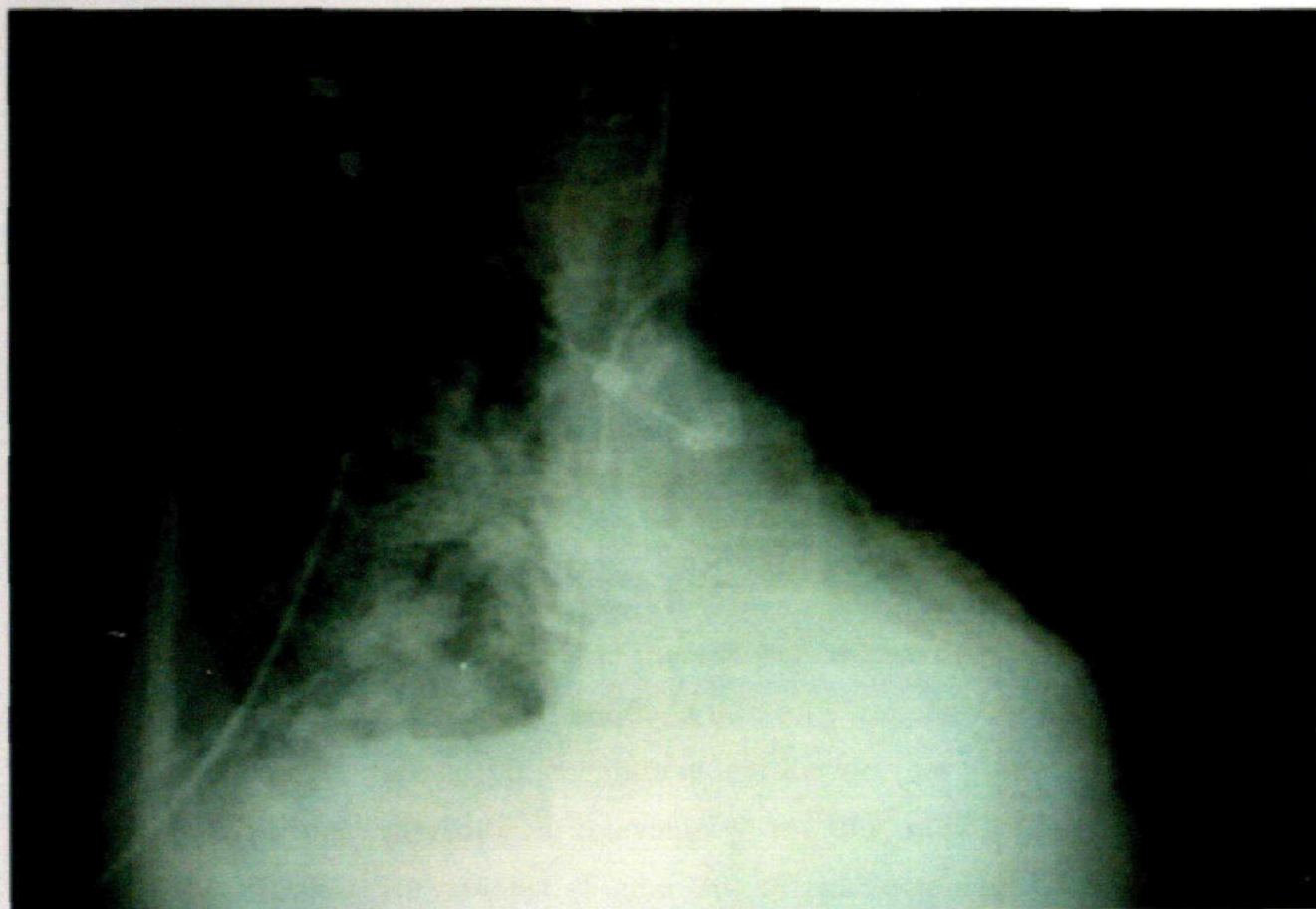


Figura 29 – Paciente 51. Trasplantada hepática. Radiografía de tórax tras ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos por neumonía por Virus Respiratorio Sincitial.



6.11.4. Paciente número 67

Mujer de 53 años, que había recibido un trasplante renal en Agosto de 2001. Estaba recibiendo tratamiento inmunosupresor con prednisona y tacrolimus. Presentó la peculiaridad de sufrir una infección gripal con clínica muy leve. En Febrero de 2003 consultó por presentar rinitis, sin fiebre, sin faringitis y sin mialgias. Recibió tratamiento sintomático con paracetamol y el cuadro se resolvió sin complicaciones en ocho días. En exudado nasofaríngeo, tomado a los cuatro días de presentar el cuadro clínico, se detectó mediante reacción en cadena de la polimerasa la presencia de virus de la Gripe del grupo A.

6.12. Infecciones respiratorias en pacientes trasplantados no pertenecientes a la cohorte

6.12.1. Paciente PBN

Varón de 68 años, que había recibido un trasplante renal en 1990 tras trasplantectomía por rechazo tardío de un trasplante previo (en 1987). El paciente presentaba además hipertensión arterial e infección por virus de la hepatitis C. En 1998 había presentado un proceso linfoproliferativo de células “natural killer” que había sido tratado con esteroides y ciclofosfamida, alcanzando “remisión completa”. En 2003 estaba recibiendo tratamiento inmunosupresor con prednisona (10 mg / 48 horas) y ciclosporina A (75 mg / 12 horas).

El 1 de Marzo de 2003 el paciente ingresa por un cuadro clínico de 24 horas de evolución consistente en tos seca, odinofagia intensa y temperatura de hasta 39° C. A la exploración física la faringe se encontraba enrojecida, sin placas. La auscultación pulmonar no mostró alteraciones relevante y en una radiografía de tórax no se observaron infiltrados pulmonares (Figura 30). El paciente ingresó en el hospital y tratado empíricamente con amoxicilina-ácido clavulánico por vía intravenosa. A las 48 horas del ingreso el paciente presentó un deterioro de su estado general, con persistencia de fiebre elevada y desarrollo progresivo de insuficiencia respiratoria hasta necesitar de la administración de oxígeno con mascarilla de alto flujo y bolsa de reservorio. En este momento en la radiografía de tórax se observaban infiltrados pulmonares difusos bilaterales (Figura 31). Se cambió la antibioterapia previa por imipenem, levofloxacino y cotrimoxazol (además de esteroides y diuréticos). Los hemocultivos fueron estériles. La antigenemia pp65 de Citomegalovirus en sangre fue negativa. No se detectó la presencia de antígeno de *Legionella* en orina. La serología para *Mycoplasma pneumoniae* en suero fue negativa. Las baciloscopias en esputo y posteriormente el cultivo en medio de Lowenstein fueron repetidamente negativos.

En un exudado nasofaríngeo se aisló virus de la Gripe tipo A. No se pudo iniciar tratamiento inmediato con inhibidores de la neuraminidasa por no estar disponibles en el hospital en ese momento. La situación clínica y radiológica del paciente se deterioró

progresivamente en los días sucesivos hasta precisar de intubación traqueal y ventilación mecánica (momento en el que ya no se pudieron administrar inhibidores de la neuraminidasa por vía inhalada). Se realizó una broncoscopia con aspirado de secreciones pulmonares en las que aisló de nuevo virus de la Gripe tipo A y en cultivo para bacterias *Staphylococcus aureus* oxacilín sensible. A pesar del tratamiento agresivo en la unidad de cuidados intensivos el paciente falleció.

Figura 30 – Paciente PBN. Trasplantado renal. Radiografía de tórax al ingreso por síndrome febril e infección respiratoria.

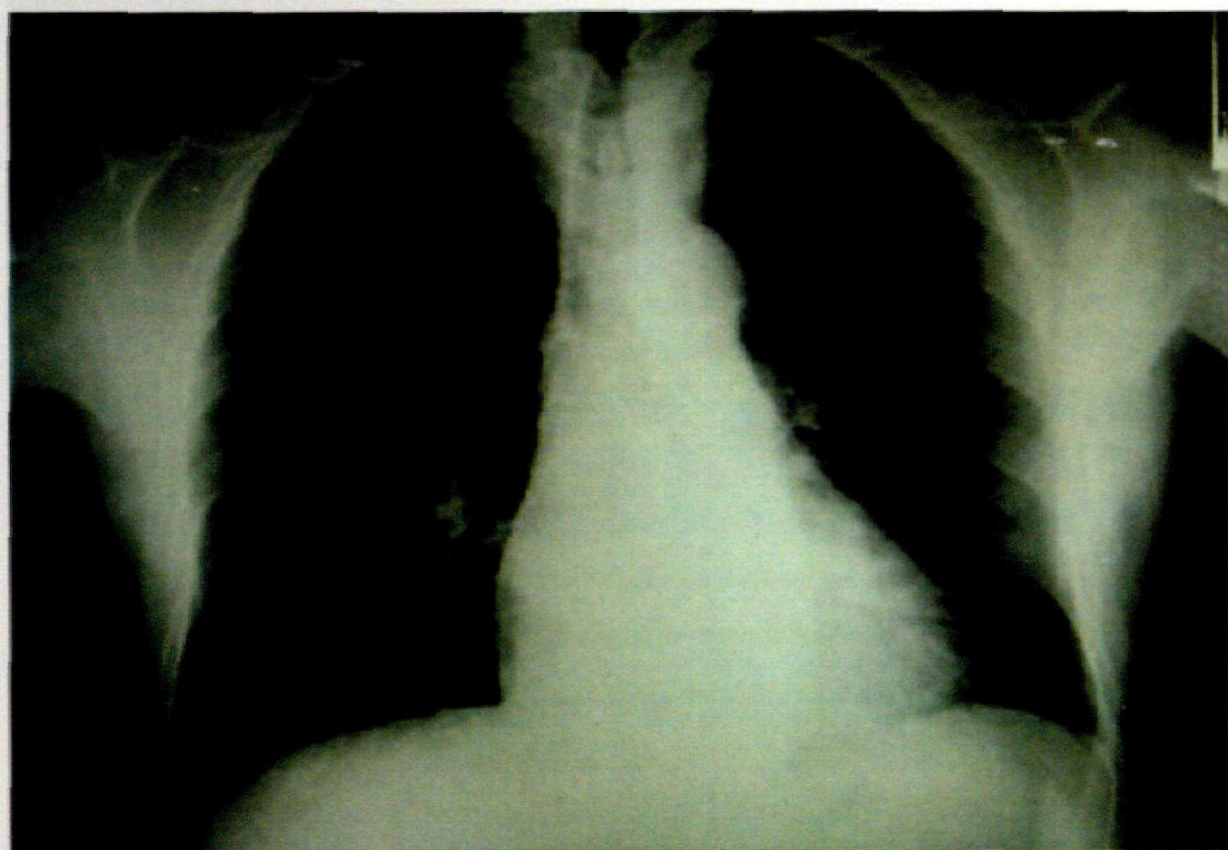


Figura 31 – Paciente PBN. Trasplantado renal. Radiografía de tórax tras desarrollo de neumonía por *Staphylococcus aureus* como complicación de infección por virus de la Gripe.



6.12.2. Paciente FHH

Varón de 57 años que recibió un trasplante renal en Septiembre de 2003. Se inició tratamiento inmunosupresor con esteroides, rapamicina y basiliximab. En el día 13 postrasplante se diagnosticó (mediante biopsia del injerto) de rechazo agudo. Se inició tratamiento con esteroides a altas dosis, con mejoría parcial de la función renal.

En el día 35 después del trasplante (habiendo permanecido ingresado en el hospital en todo momento) el paciente presentó un cuadro clínico de fiebre de hasta 39° C, con rinorrea y mialgias. En las 24 horas posteriores desarrolló insuficiencia respiratoria grave con una saturación de oxígeno de 84% respirando aire ambiente. En la radiografía de tórax se observaron infiltrados pulmonares bilaterales, al igual que en la tomografía computerizada (Figuras 32 y 33). Se inició tratamiento empírico para neumonía bacteriana nosocomial, para *Aspergillus*, para Citomegalovirus y para *Pneumocistis*

jiroveci. Los hemocultivos, la antigenemia pp64 de citomegalovirus en sangre y la determinación de antígeno de *Legionella* en orina fueron negativos.

Se realizó un lavado broncoalveolar mediante fibrobroncoscopia que se procesó para citología y para cultivo de bacterias convencionales, micobacterias, hongos (incluido *Pneumocystis jiroveci*) y virus. El único resultado microbiológico positivo fue la detección en dicho lavado de Virus de la Gripe tipo A. Se retiraron los tratamientos pautados empíricamente salvo el tratamiento antibiótico. No pautó tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa porque el paciente ya había mejorado espontáneamente cuando se recibió el resultado microbiológico. El cuadro clínico y radiológico se resolvió *ad integrum*.

La esposa del paciente había presentado, unos días antes de la infección de su marido, un cuadro clínico catarral que se había resuelto con tratamiento sintomático. Probablemente fue la fuente de transmisión de la infección gripal. Dado que la infección del paciente se produjo en Octubre de 2003, en el periodo inmediatamente después del trasplante y antes del alta hospitalario, aún no había recibido la vacunación antigripal.

Figura 32 – Paciente FHH. Trasplantado renal. Radiografía de tórax con infiltrados pulmonares algodonosos bilaterales por neumonía por virus de la Gripe tipo A.

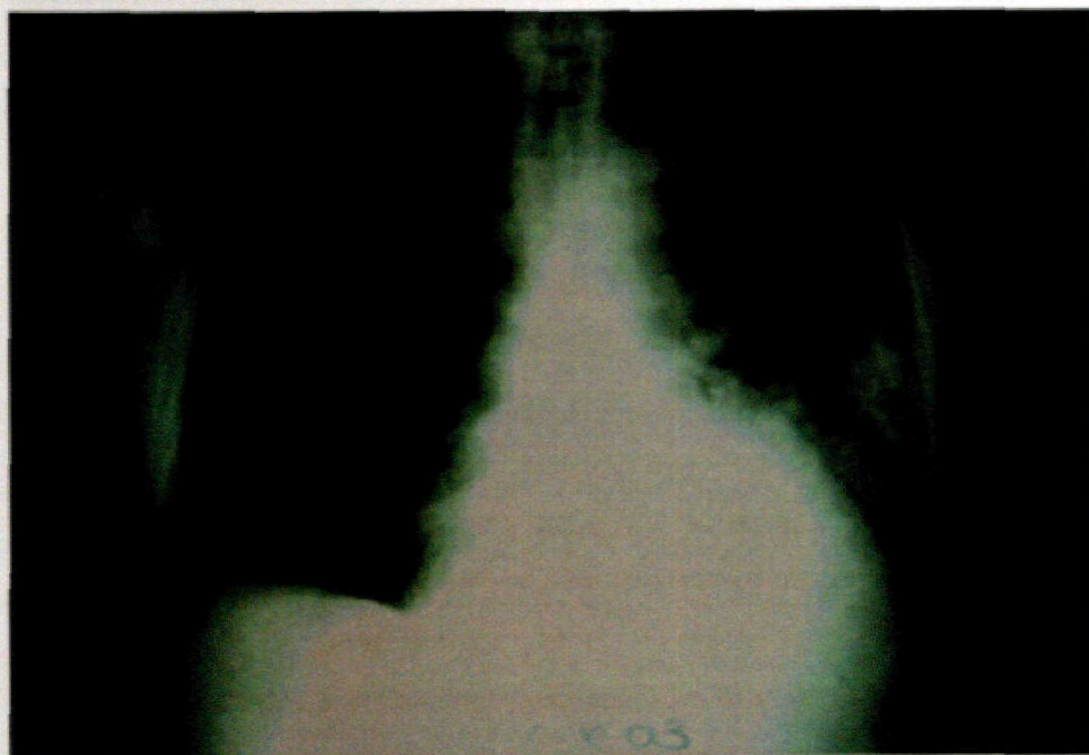
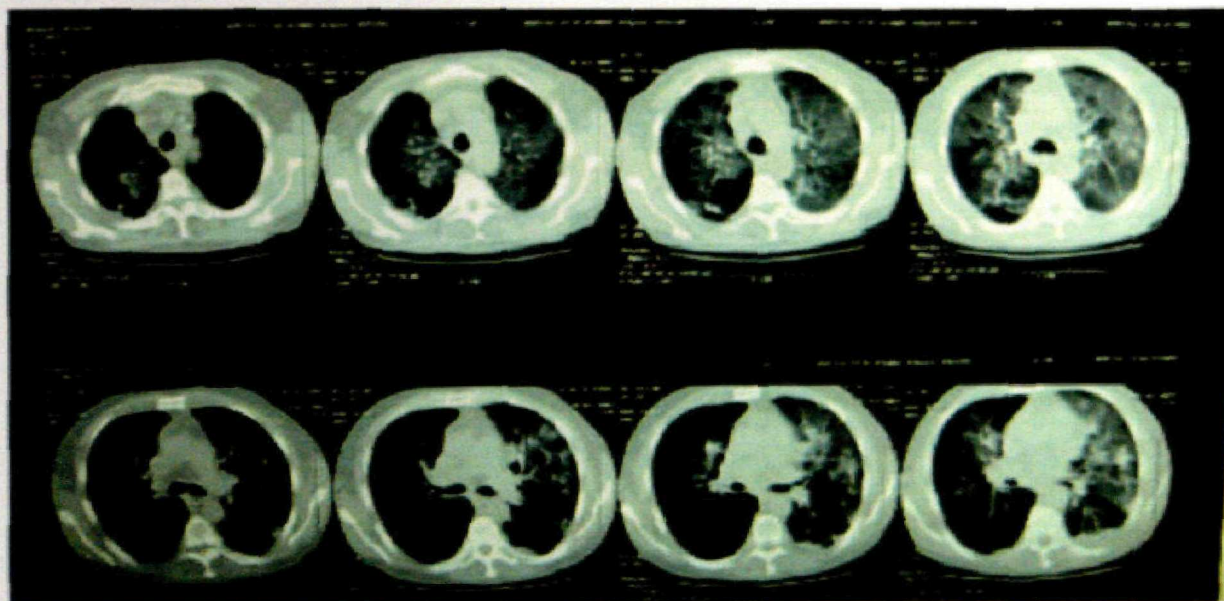


Figura 33 – Paciente FHH. Tomografía Computerizada de tórax donde se observan infiltrados pulmonares bilaterales en el seno de neumonía por virus de la Gripe tipo A.



6.12.3. Paciente SMA

Varón de 73 años que había recibido un trasplante cardiaco en 1996. Recibía tratamiento inmunosupresor con esteroides, rapamicina y micofenolato de mofetilo. Presentaba diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina.

El paciente acudió a urgencias del hospital en Noviembre de 2003 refiriendo un cuadro clínico de tres días de evolución consistente en febrícula, rinorrea y tos con expectoración mucopurulenta. El día de su ingreso refirió sensación disneica y autoescucha de sibilancias pulmonares. El paciente impresionaba de afectación importante del estado general, presentaba taquipnea a 30 rpm, 130 lpm, TA 100 / 60 mm de Hg, temperatura de 39° C, estertores pulmonares bilaterales y saturación de oxígeno respirando aire ambiente del 89%. Se realizó radiografía de tórax en la que se observó un infiltrado pulmonar en lóbulo inferior derecho con posible derrame pleural asociado. En una posterior tomografía computerizada se confirmó la presencia de infiltrado pulmonar en lóbulo inferior derecho junto con atelectasia por derrame pleural ipsilateral (Figuras 34 y 35). Se inició tratamiento antibiótico empírico antibiótico con

meropenem y claritromicina. La situación respiratoria se agravó en las horas siguientes, precisando de intubación orotraqueal y traslado a la unidad coronaria para ventilación mecánica. Los hemocultivos y la determinación de antígeno de *Legionella* en orina fueron negativos.

Se realizó un lavado broncoalveolar mediante fibrobroncoscopia que se procesó para citología y para cultivo de bacterias convencionales, micobacterias, hongos (incluido *Pneumocystis jiroveci*) y virus. El único resultado microbiológico positivo fue la detección en dicho lavado de Virus de la Gripe tipo A tanto en cultivo en medio celular como mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa. La broncoscopia se había realizado bajo tratamiento antibiótico, por lo que no se pudo descartar la posibilidad de sobreinfección bacteriana. Se mantuvo la antibioterapia. El paciente evolucionó de manera lenta pero favorable hasta la curación clínica y radiológica. Este paciente había sido correctamente vacunado frente al virus de la Gripe y frente a neumococo (vacuna 23valente) en el mes anterior a esta infección respiratoria.

Figura 34 – Paciente SMA. Trasplantado cardíaco. Radiografía de tórax donde se observa un infiltrado pulmonar en lóbulo inferior derecho con derrame pleural asociado, en relación con neumonía por virus de la Gripe tipo A

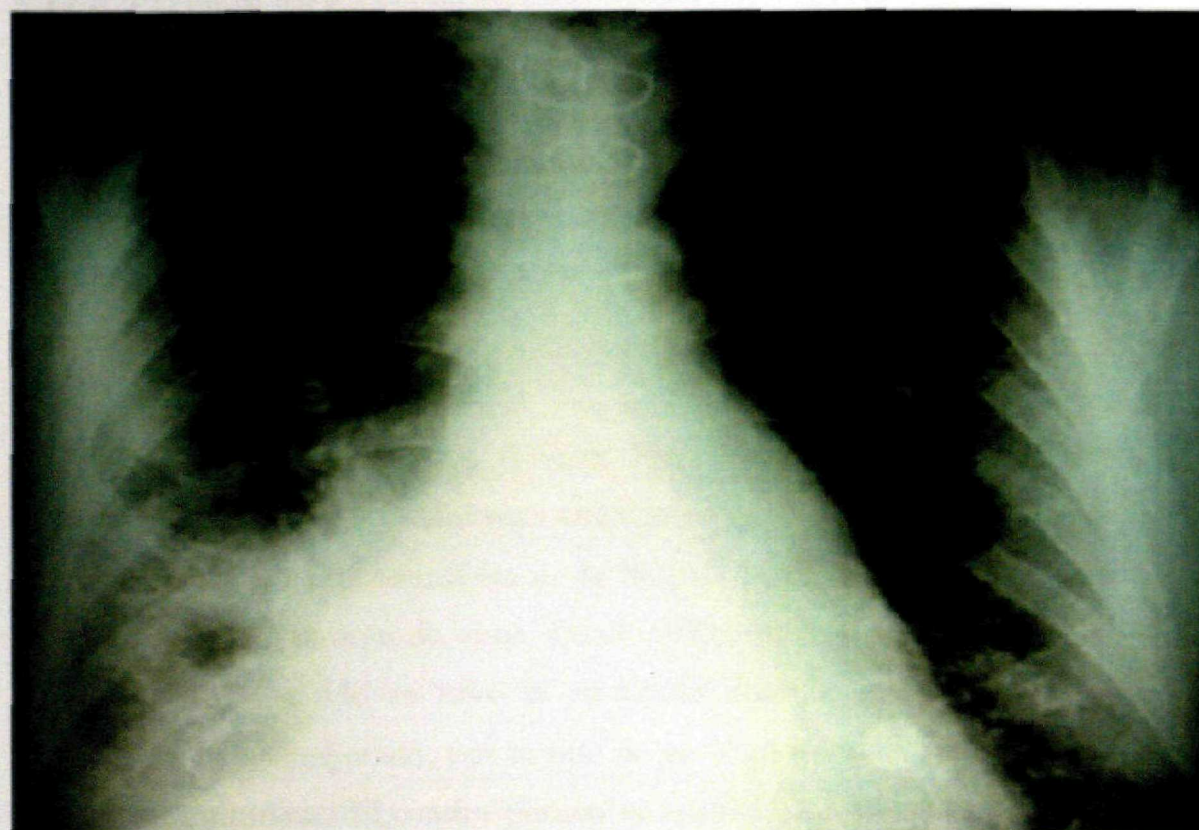
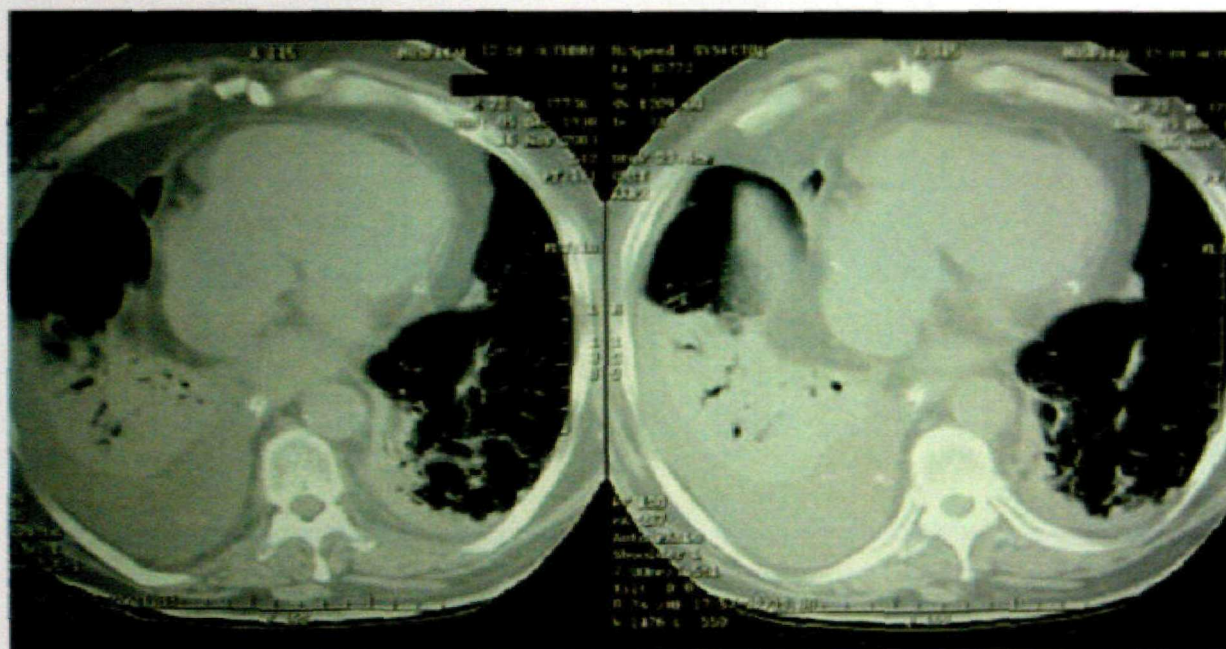


Figura 35 – Paciente SMA. Trasplantado cardíaco. Tomografía Computerizada de tórax en la que se observa infiltrado pulmonar y derrame pleural asociado en hemicampo derecho en relación con neumonía por virus de la Gripe tipo A.

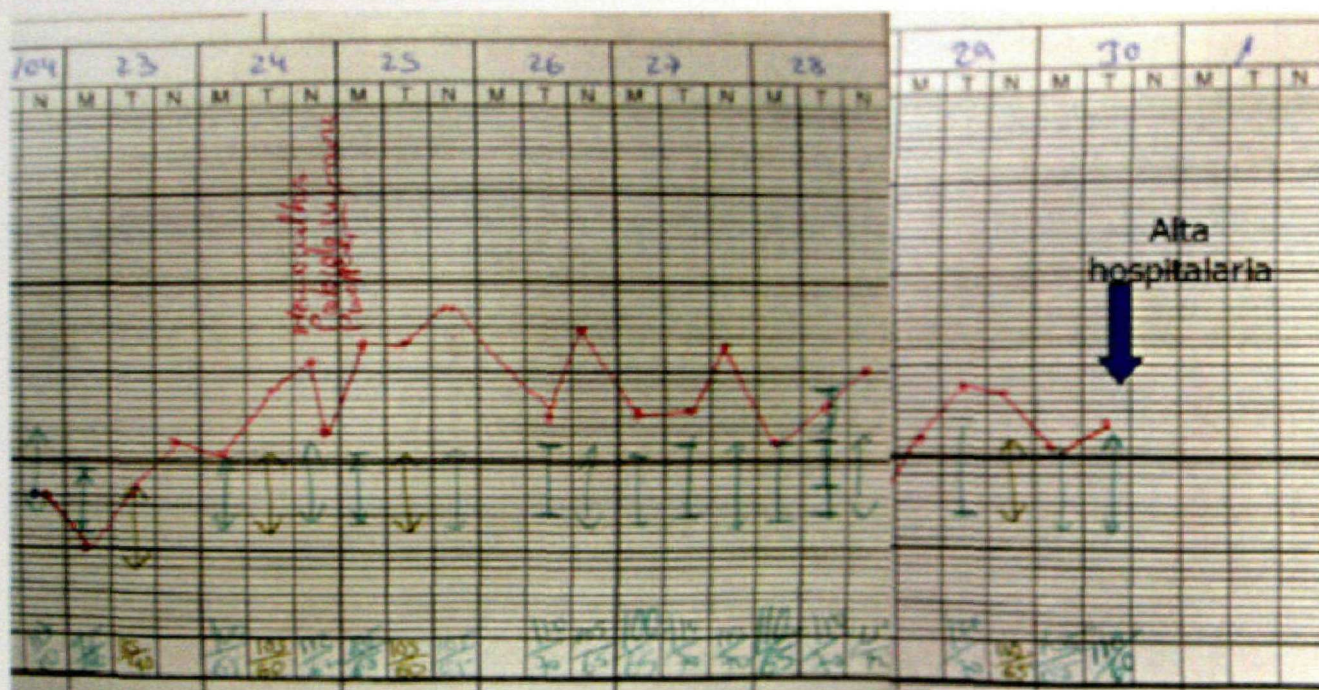


6.12.4. Paciente FRF

Varón de 56 años que había recibido un trasplante hepático en Mayo de 2001. Ingresó en el hospital en Noviembre de 2004 para estudio de alteración del perfil hepático en posible relación con rechazo. En ese momento estaba recibiendo tratamiento inmunosupresor con tacrolimus (1mg / 12 h). El día del ingreso se realizó una biopsia hepática.

A las 48 horas de ingreso (Figura 36) comenzó con fiebre, rinorrea y mialgias generalizadas. Se inició tratamiento antibiótico empírico ante la posibilidad de infección en relación con el procedimiento de la biopsia hepática. Se tomó muestra de exudado nasofaríngeo para cultivo de virus. En el cultivo en medio celular se detectó virus de la Gripe tipo A. Cuando se tuvo el resultado microbiológico la situación clínica del paciente ya había mejorado, por lo que no se llegó a iniciar tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa. El cuadro clínico se resolvió sin complicaciones. El paciente no había sido vacunado frente al virus de la Gripe.

Figura 36 – Paciente FRF. Trasplantado hepático. Gráfica de temperatura del paciente durante la infección no complicada por virus de la Gripe tipo A.



6.12.5. Paciente ABP

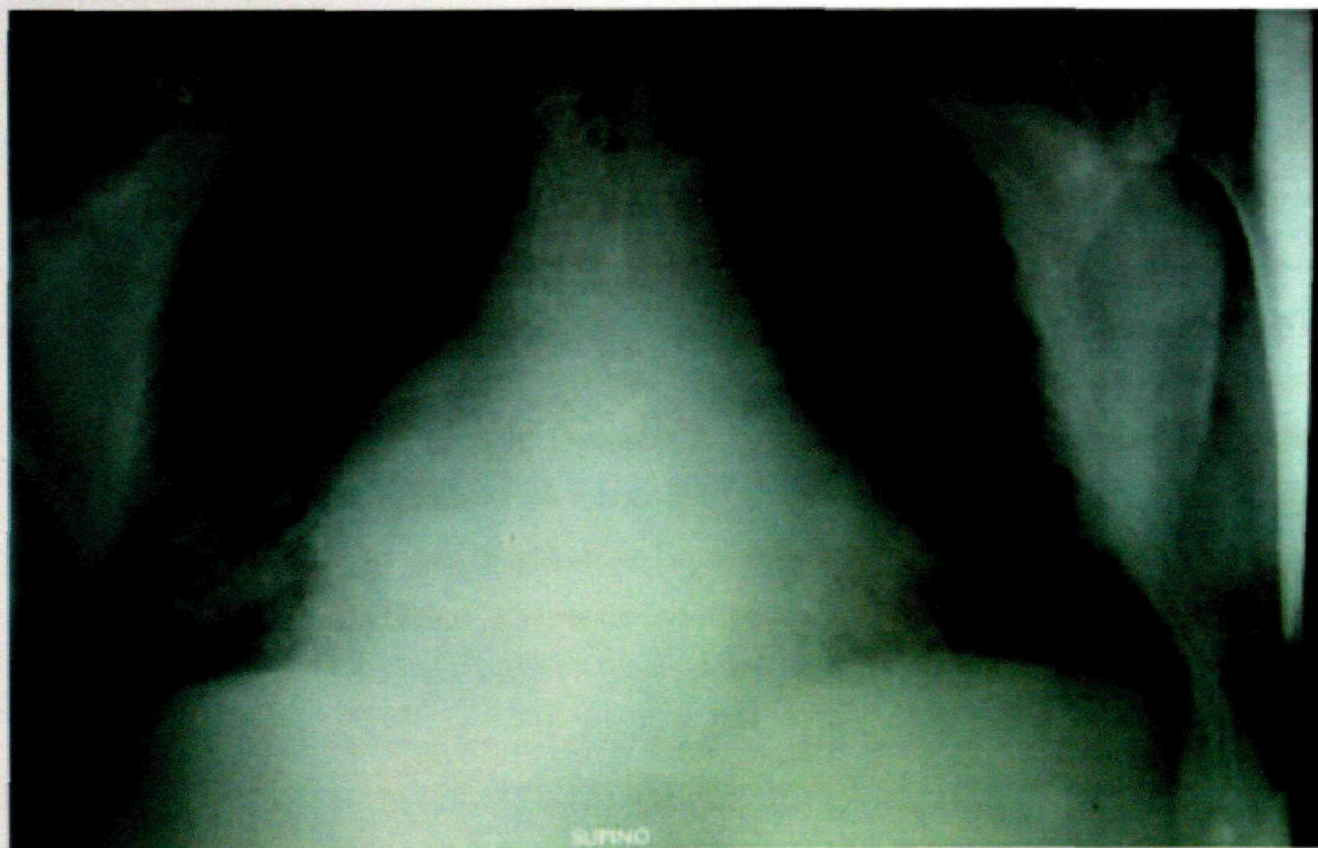
Varón de 69 años que había recibido un doble trasplante hepático y renal en 1999. Presentaba cardiopatía isquémica, diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina, obesidad, síndrome de apnea obstructiva del sueño y era portador válvula protésica metálica en posición mitral.

El paciente acudió a la urgencia del hospital en Diciembre de 2004 por presentar, desde 48 horas antes, fiebre de hasta 39° C, tos con expectoración y disnea de reposo. El paciente impresionaba de gravedad, presentaba gran trabajo respiratorio y a la auscultación sibilancias generalizadas y crepitante bibasales. En la radiografía de tórax se observó importante cardiomegalia y un infiltrado redondeado en lóbulo inferior derecho (Figura 37). La saturación basal de oxígeno fue del 87%. El paciente fue tratado

empíricamente con ceftriaxona y levofloxacino, así como con oxigenoterapia con mascarilla con reservorio.

Los hemocultivos, el cultivo para bacterias de secreciones respiratorias y la detección de antígeno de *Legionella* en orina fueron todos ellos negativos. En el exudado nasal procesado para cultivo en medio celular se aisló virus de la Gripe tipo B. En paciente se mantuvo en aislamiento respiratorio y fue tratado con zanamivir por vía inhalada (dos inhalaciones / 12 h) durante siete días. La evolución fue favorable hasta recuperar su situación basal. El paciente no había sido vacunado frente al virus de la Gripe.

Figura 37 - Paciente ABP. Trasplantado hepático y renal. Radiografía de tórax en la que se observa un infiltrado pulmonar basal derecho en relación con infección por virus de la Gripe tipo B.



6.12.6. Paciente JSM

Varón de 46 años que había recibido un trasplante combinado páncreas – riñón en Diciembre de 2004 por nefropatía diabética. El paciente presentó múltiples complicaciones en el postoperatorio en relación con el injerto pancreático e infección por citomegalovirus. Su estancia hospitalaria se prolongó hasta Abril de 2005.

Durante su ingreso, en Enero de 2005, presentó un cuadro de fiebre de hasta 39° C con rinorrea, faringitis y mialgias. En el exudado nasal se aisló virus de la Gripe tipo A. El paciente evolucionó favorablemente bajo tratamiento con zanamivir inhalado (dos inhalaciones / 12 h). En los meses previos al trasplante no había sido vacunado frente al virus de la Gripe.

6.12.7. Paciente LMN

Mujer de 19 años que había recibido un trasplante renal tres años antes. Ingresó en el hospital en Noviembre de 2003 para estudio de un posible episodio de rechazo. A las 48 horas del ingreso comenzó con fiebre de 39° C, rinorrea intensa y mialgias generalizadas. Se tomó una muestra de exudado nasal. En el cultivo en medio celular se aisló virus de la Gripe tipo A. La paciente evolucionó favorablemente bajo tratamiento sintomático. No se inició tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa por no estar disponibles estos fármacos en la farmacia del hospital en aquel momento. El cuadro clínico se inició en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario por lo que se asumió que lo más probable es que la infección fuera de adquisición comunitaria. La paciente no había sido vacunada frente al virus de la Gripe.

7. Discusión

El presente estudio es pionero en la descripción de una cohorte de trasplantados de órgano sólido seguidos prospectivamente, desde un punto de vista clínico, para valorar las infecciones por virus respiratorios.

En artículos originales, revisiones y libros especializados se utiliza con frecuencia en término de “virus respiratorios de la comunidad”. Algunas de las infecciones detectadas en este estudio (y de las comunicadas en la literatura) fueron de adquisición nosocomial. Por ello se ha considerado adecuado denominar en este trabajo a este grupo de microorganismos como “virus respiratorios”.

7.1. Incidencia de las infecciones por virus respiratorios en relación con otros grupos de inmunodeprimidos y la población general

Se presenta de manera comparativa los resultados del presente estudio con los obtenidos en otros estudios prospectivos sobre infección por virus respiratorios en diferentes grupos de riesgo (Tabla 13 y Figura 38).

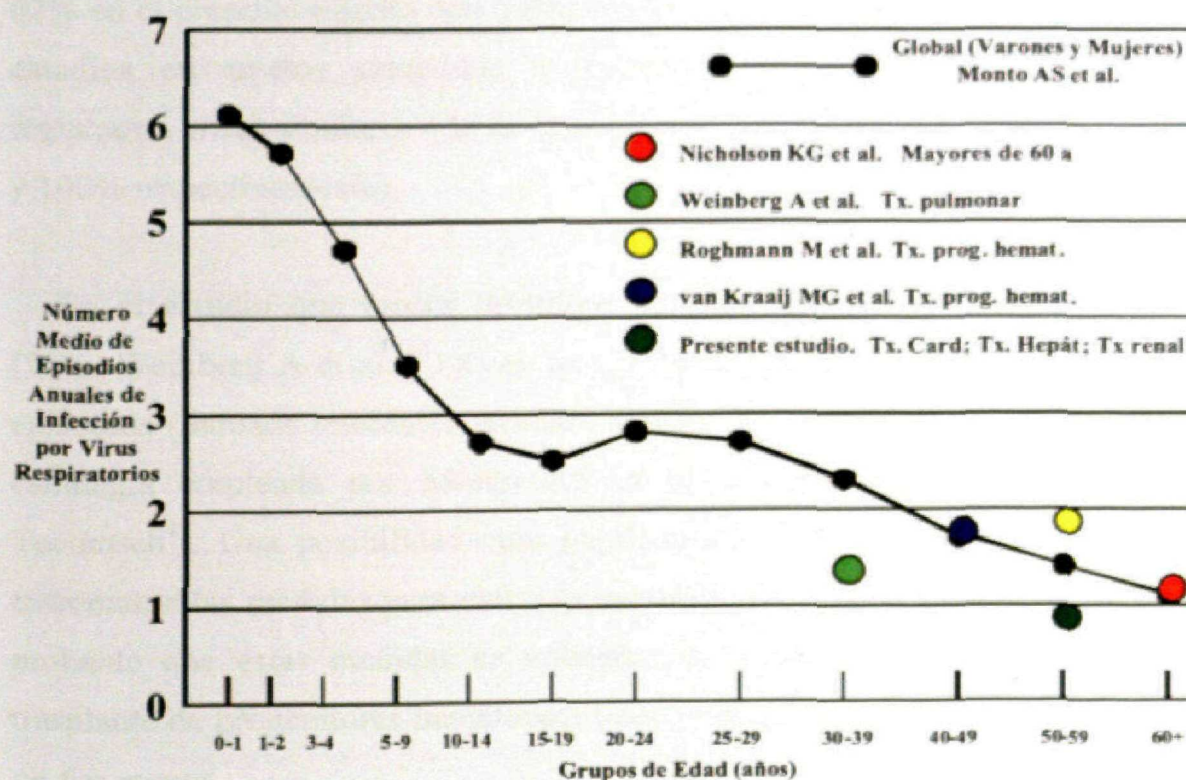
Tabla 13 – Comparación de los resultados de estudios prospectivos de cohortes

Autor	Fecha de Publicación	Tipo de Paciente	Edad Media en años	Distribución por sexos (masculino/femenino)	Episodios / paciente y año detectados en el estudio	Episodios / paciente y año teóricamente esperables (*)	% sobre los teóricamente esperable	% de Neumonía
Nicholson KG et al. ^{264,265}	1997	Población general de entre 60 y 90 años	71	1:1	1,2	1,3	92%	67
Weinberg A et al. ¹⁰²	2002	Trasplante pulmonar	35	1:1 (**)	1,32	2,37	55%	67
Roghmann M et al. ²³⁶	2003	Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo o alogénico	52	1:1	1,78	1,6	110%	18,9%
van Kraaij MG et al. ²³⁷	2005	Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo o alogénico	44	2:1	1,56	1,56	100%	14,3%
Presente estudio	2006	Trasplante cardíaco, hepático y renal	55	2:1	0,91	1,46	62%	3,7%

(*) De acuerdo al estudio poblacional de Monto AS et al., teniendo en cuenta la edad y la proporción entre ambos sexos en los participantes en cada estudio⁴²

(**) Información no recogida en el artículo, facilitada directamente por la autora

Figura 38 – Incidencia de infección por virus respiratorios registrada en los estudios de cohortes en relación con la población general



Como se discutió en la introducción los estudios con un diseño más cercano al presente trabajo son los de Weinberg A et al. en 2002 (en pacientes sometidos a trasplante de pulmón)¹⁰², Roghmann M et al. en 2003 (en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos)²³⁶ y van Kraaij MG et al. en 2005 (también en sujetos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos)²³⁷. Si se extrapolan los resultados de estos trabajos, el número de episodios por paciente y año detectado es similar en los tres: 1,32 episodios por paciente y año en el estudio de Weinberg A et al.¹⁰²; 1,78 episodios por paciente y año en el estudio de Roghmann M et al.²³⁶; 1,56 episodios por paciente y año en el estudio de van Kraaij MG et al.²³⁷. Esta incidencia es ligeramente superior a la del presente estudio (0,91 episodios por paciente y año).

En la Tabla 13 y Figura 38 se observa la relación entre los episodios detectados en los cuatro estudios prospectivos (en no hospitalizados) y los esperables según el estudio poblacional de Monto AS et al.⁴², teniendo en cuenta la edad media y la distribución por sexos en cada uno de estos ensayos. Como se puede observar, en los estudios con pacientes portadores de trasplante de órgano sólido el número de casos detectados es algo inferior a lo teóricamente esperable (55% en el estudio en trasplante pulmonar y 62% en el presente estudio con trasplantados cardíacos, hepáticos y renales). En los dos estudios en sujetos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, se registraron cifras similares a la de la población general de su misma edad y sexo (110% y 100% respectivamente).

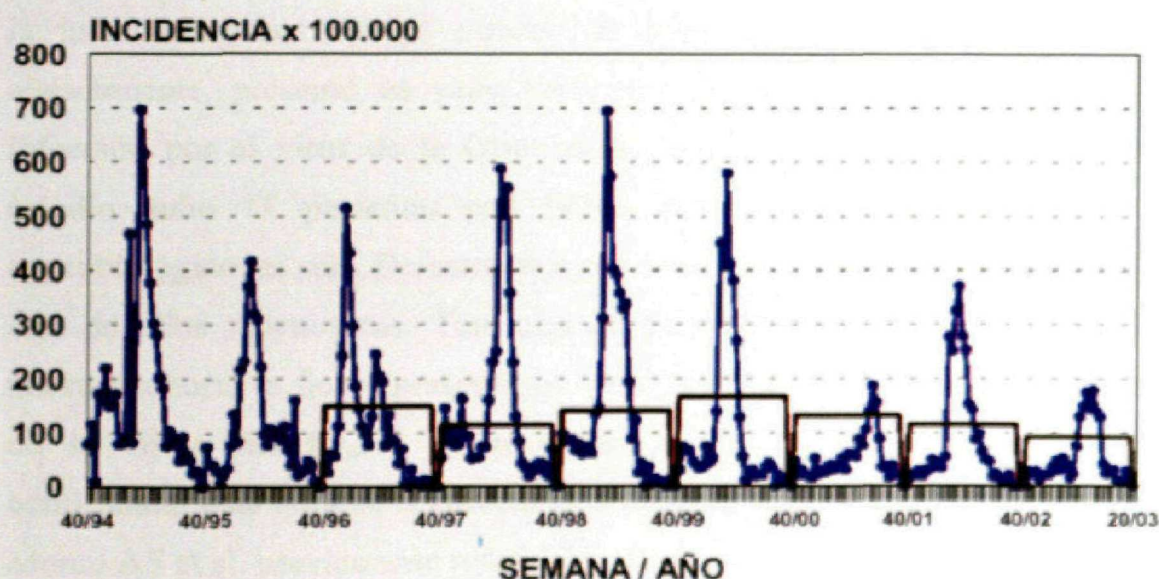
En el estudio que menos episodios se detectan sobre lo teóricamente esperable (55%, Weinberg A et al.¹⁰²) es en que se hizo una prospección más exhaustiva de los episodios (llamada telefónica semanal a todos los sujetos de la cohorte). Es la misma estrategia empleada por Monto AS et al. en su estudio con los habitantes de Tecumseh⁴². Una posibilidad para justificar esta cifra es que con estos pacientes se extremaran las medidas para evitar la exposición a virus respiratorios. Pero también es probable que estas medidas se aplicaran de manera rigurosa en los pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos y sin embargo en estos sujetos la incidencia no fue menor.

La menor incidencia detectada de infecciones por virus respiratorios en la presente cohorte puede ser debida a dos motivos: a) en la población general de Madrid la

incidencia de infección gripal fue muy inferior a la media de años anteriores (Figura 39)²⁵⁸. Es probable que en una temporada en la que la infección por virus de la Gripe hubiera alcanzado proporciones epidémicas mayores el número de infecciones detectadas en la cohorte hubiera sido también mayor. En la temporada 2002-2003, en la que se realizó el presente estudio, la incidencia de Gripe en la Comunidad de Madrid fue de 2.998 casos por cada 100.000 habitantes, frente a 5.636 en la temporada 2001-2002, 3.411 en la temporada 2000-2001 y 7.562 en la temporada 1999-2000; b) como se discutirá en las limitaciones del estudio, es posible que el mecanismo empleado para la detección de los episodios de infección haya influido en estos resultados.

Figura 39 – Distribución de la incidencia semanal de Gripe notificada por la Red de Médicos Centinela de la Comunidad de Madrid entre las temporadas 1994/95 a 2002/3²⁵⁸.

Línea roja: umbral epidémico



7.2. Cuadro clínico de las infecciones por virus respiratorios

Las infecciones por virus respiratorios presentaron un cuadro clínico superponible al de la población general con este tipo de infecciones³⁰. La mayoría de las infecciones detectadas se resolvieron sin complicaciones como ocurre en la población general.

7.2.1. Prescripción de inhibidores de la neuraminidasa en base al diagnóstico clínico de infección por virus de la Gripe

Se han publicado estudios que demuestran que el empleo en infección gripal de inhibidores de la neuraminidasa disminuye la posibilidad de desarrollo de complicaciones, especialmente en pacientes con patología de base o en inmunodeprimidos. Así, se ha demostrado una reducción en el empleo de antibióticos en población general con infección por virus de la Gripe (reducción de hasta un 45% en el subgrupo de alto riesgo)^{259, 260} y en la incidencia de neumonía en población general²⁶¹ y en sujetos sometidos a un trasplante de médula ósea²⁶².

Para que el tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa sea efectivo es necesaria su administración en las primeras 48 horas tras el inicio de los síntomas. En la mayoría de los casos en ese tiempo no se dispone de resultados microbiológicos que confirmen la infección gripal. En el estudio de Monto AS et al.⁶⁹ la presencia de fiebre, aisladamente, presentó un valor predictivo positivo del 76% para el diagnóstico de infección por el virus de la Gripe comprobada microbiológicamente. En el presente estudio hubo 11 pacientes con fiebre, de los cuales se alcanzó un diagnóstico microbiológico en seis. De estos seis pacientes en cinco se aisló virus de la Gripe y en uno de ellos Adenovirus. Teniendo en cuenta estos resultados se concluye que en nuestra cohorte la fiebre presentó un valor predictivo positivo para infección por virus de la Gripe del 83,3% en aquellos sujetos con infección microbiológicamente confirmada. Esta cifra se encuentra en el mismo rango que la del estudio poblacional de Monto AS et al. previamente referido⁶⁹.

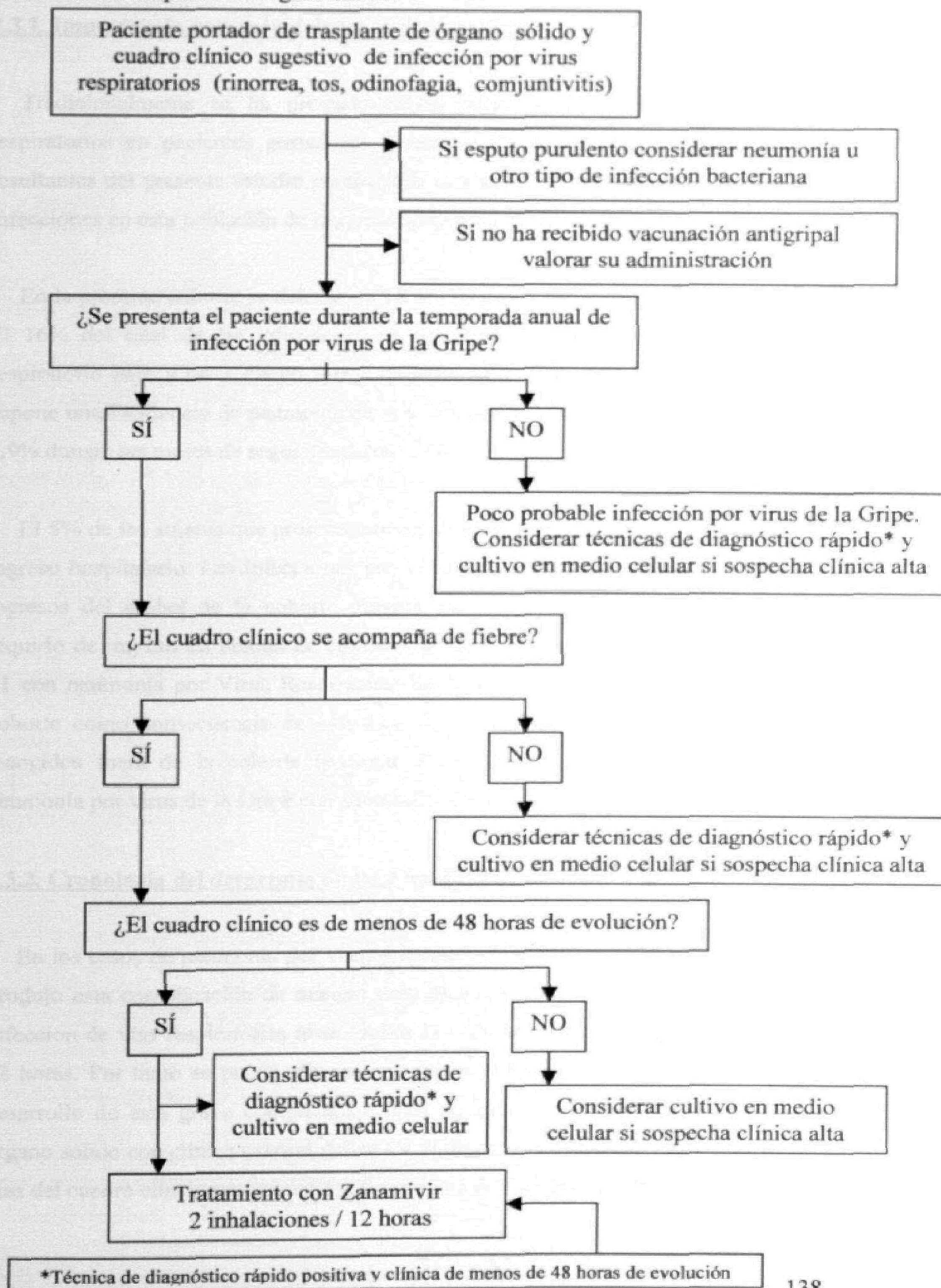
En la presente cohorte todos los episodios de infección por virus de la Gripe tipo A se produjeron durante la época de máxima incidencia de esta infección en la Comunidad de Madrid. Los cinco casos de infección por virus de la Gripe de tipo A se produjeron en los meses de Febrero y Marzo de 2003, coincidiendo con el periodo con incidencia de Gripe por encima del umbral epidémico en la Comunidad de Madrid²⁵⁸ (Figuras 39). Se consideró que la incidencia de la infección alcanzaba proporciones epidémicas en una determinada semana, cuando la incidencia era superior a la media de la incidencia en esa misma semana en las cinco temporadas precedentes²⁵⁸. En los sujetos de la cohorte se diagnosticó una infección por virus de la Gripe de tipo B (paciente 51). Esta

infección se produjo fuera de las semanas en las que la infección alcanzó proporciones epidémicas, pero dentro de los meses en los que se registraron episodios de infección por ese virus en la Comunidad de Madrid.

De los 11 pacientes que presentaron fiebre hubo cinco sin diagnóstico microbiológico. En tres de estos cinco casos la infección se produjo en el mes de Febrero de 2003, coincidiendo con el periodo de epidemia gripal, de modo que es probable que en estos casos el virus responsable también fuera el de la Gripe.

Como se ha mostrado en varios ejemplos, los pacientes portadores de trasplante de órgano sólido pueden desarrollar graves complicaciones en caso de infección por virus de la Gripe. Por eso parece razonable el inicio empírico de tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa en aquellos pacientes trasplantados con clínica catarral y fiebre que sean valorados en las primeras 48 horas del cuadro clínico, durante la temporada de infección gripal. En el Figura 40 se resume en forma de algoritmo la propuesta de esta opción terapéutica empírica. Dado que el tratamiento se debe instaurar en las primeras 48 horas del cuadro clínico, es importante que los pacientes trasplantados sean informados de la importancia de realizar una consulta médica precoz en el caso de clínica sugestiva de infección por virus respiratorios.

Figura 40 - Propuesta de algoritmo sobre valoración del tratamiento empírico con inhibidor de la neuraminidasa ante la sospecha clínica de infección por virus de la Gripe en portadores de trasplante de órgano sólido.



7.3. Complicaciones de las infecciones por virus respiratorios

7.3.1. Importancia porcentual de las complicaciones

Tradicionalmente se ha prestado escasa atención a las infecciones por virus respiratorios en pacientes portadores de un trasplante de órgano sólido. Las cifras resultantes del presente estudio contradicen esta aparente “benignidad” de este tipo de infecciones en esta población de inmunodeprimidos.

En la presente cohorte se detectó un 18,5% de casos con algún tipo de complicación. El 16% del total de las infecciones se complicó en forma de infección del tracto respiratorio bajo y un 3,7% en forma de neumonía. Para el global de la cohorte esto supone una incidencia de neumonía en relación con infección por virus respiratorios de 1,9% durante los meses de seguimiento de la cohorte.

El 5% de los sujetos que presentaron una infección por virus respiratorio requirió de ingreso hospitalario. Las infecciones por virus respiratorio supusieron el 12,9% de los ingresos del global de la cohorte durante los meses de seguimiento. Una paciente requirió de ingreso en unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica (paciente 51 con neumonía por Virus Respiratorio Sincitial). No falleció ningún paciente de la cohorte como consecuencia de este tipo de infecciones. Pero uno de los pacientes recogidos fuera de la cohorte (paciente PBN) falleció como consecuencia de una neumonía por virus de la Gripe con sobreinfección por *Staphylococcus aureus*.

7.3.2. Cronología del desarrollo de las complicaciones

En los casos de neumonía por virus respiratorios recogidos en el presente trabajo se produjo esta complicación de manera muy precoz tras el inicio del cuadro clínico de infección de vías respiratorias altas (Tabla 14). En la mayoría de ellos en las primeras 72 horas. Por tanto se puede afirmar que ese es el periodo de máximo riesgo para el desarrollo de esta grave complicación. Los pacientes portadores de un trasplante de órgano sólido con clínica catarral deben ser vigilados estrechamente en los primeros tres días del cuadro clínico para el diagnóstico precoz de este tipo de complicación.

Tabla 14 – Tiempo transcurrido desde el inicio de la clínica catarral hasta el desarrollo de la neumonía.

Paciente	Virus aislado	Tiempo hasta desarrollo de neumonía (horas)
3	Sin aislamiento	96
9	Sin aislamiento	72
51	VRS	48
PBN	Gripe A	72
FHH	Gripe A	24
SMA	Gripe A	< 72
ABP	Gripe A	< 48

7.3.3. Complicaciones en relación con la población general

En los estudios epidemiológicos sobre infecciones por virus respiratorios⁴²⁻⁴⁴ en población general no se ha tratado de manera específica el porcentaje de complicación de las infecciones. Los datos sobre población general deben inferirse de los estudios que han detectado un exceso de ingresos hospitalarios y de mortalidad en relación con la infección gripal²⁶³ o por Virus Respiratorio Sincitial⁸⁴.

Los trabajos de Nicholson KG et al.^{264, 265} son los que aporta una visión más fidedigna de las complicaciones de las infecciones por virus respiratorios, aunque se trata de un estudio realizado en sujetos de entre 60 y 90 años que vivían en la comunidad. Durante dos inviernos consecutivos se estudió de manera prospectiva a una cohorte de 533 sujetos, en los que se identificaron 706 episodios de infecciones por virus respiratorios, de las cuales se obtuvieron muestras para estudio microbiológico en 497. En este estudio se produjo infección del tracto respiratorio inferior en el 65% de los casos. Esta cifra tan alta, que contrasta con la del resto de los estudios, se explica por los criterios laxos que se emplearon para definir infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo simplemente la presencia de expectoración). En este estudio requirieron ingreso en el hospital cuatro de los 497 sujetos en los que se pudo realizar un estudio microbiológico: una mujer con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que requirió ingreso por reagudización de su patología de base en relación con infección por virus de la Gripe tipo A, dos pacientes con enfermedad pulmonar crónica que ingresaron durante

dos y cuatro semanas respectivamente, sin que el estudio microbiológico fuera positivo y una mujer con infección por Rinovirus que falleció por exacerbación de enfermedad pulmonar crónica. Por tanto en este estudio comunitario de sujetos entre 60 y 90 años, la infección por virus respiratorios precisó de ingreso hospitalario en el 0,80% de los casos y se asoció a una mortalidad del 0,20%. La disociación entre el alto porcentaje de complicación en forma de infección del "tracto respiratorio inferior" y el bajo porcentaje de ingresos también sugiere que el criterio diagnóstico de esta complicación no fue muy estricto.

Frente a ese 0,80% de ingresos hospitalarios, en la presente cohorte requirieron ingreso el 5% de los pacientes. Se puede inferir que en los pacientes portadores de trasplante de órgano sólido este tipo de infecciones se asocia a una mayor complicación y secundariamente un mayor porcentaje de ingreso hospitalario.

7.3.4. Complicaciones en relación con otros grupos de inmunodeprimidos

Es interesante la comparación de los resultados del presente estudio con el de otras cohortes de pacientes inmunodeprimidos. En el artículo de Weinberg A et al.¹⁰² (portadores de trasplante de pulmón) se enfoca el estudio a las técnicas de diagnóstico microbiológico. No se facilita información clínica sobre las complicaciones presentadas por los pacientes. Por tanto la comparación de los episodios clínicos se ha de limitar a los estudios en pacientes hematológicos de Roghmann M et al.²³⁶ y van Kraaij MG et al.²³⁷. En ambos la complicación en forma de neumonía ocurrió en el 18,9% y 14,3% de los casos respectivamente, frente al 3,7% de los casos en la presente cohorte.

A la luz de estos resultados obtenidos con estudios de cohortes prospectivas, se puede concluir que el riesgo de complicación en forma de neumonía es inferior al riesgo que presentan los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

7.3.5. Complicaciones según el tipo de trasplante y la edad

En la presente serie la tasa de complicaciones fue mayor en los trasplantados cardíacos (27% de los casos) que en los hepáticos (10%) y renales (7,8%). La diferencia

no es estadísticamente significativa probablemente por el número pequeño de episodios pero esta tendencia debe tenerse en cuenta.

Son varios los autores que han incidido en la importancia que las infecciones pulmonares tienen en los trasplantados cardíacos^{266, 267}. En algunas series²⁴⁶ es la infección más frecuente en este tipo de pacientes (35% de los casos) y se han apuntado diversas razones para explicarlo: la situación pulmonar deteriorada previa al trasplante por insuficiencia cardíaca, los derivados de la propia cirugía torácica y la presencia de hipertensión pulmonar.

La complicación en forma de neumonía se produjeron en pacientes mayores de 65 años en todos los casos excepto en la paciente 51 (63 años) y el paciente FHH (56 años). La edad media de los pacientes de la cohorte fue de 55 años y por ello no se pudo constatar que la edad fuera un factor independiente para el desarrollo de neumonía. Sin embargo, en los grandes estudios epidemiológicos se ha demostrado que la edad es una factor determinante de mortalidad en los sujetos con infección por virus respiratorios²⁶³: mortalidad global atribuible a virus de la Gripe y al Virus Respiratorio Sincitial, de 132,5 y 29,6 por cada 100.000 personas/año respectivamente en mayores de 65 años frente a 12,5 y 7,8 en el tramo de edad entre 50 y 64 años.

La supervivencia cada vez mayor de los pacientes trasplantados de órgano sólido y la realización de trasplante en sujetos de edad cada vez más avanzada, hacen previsible el aumento en los próximos años de la población de trasplantados con edad de máximo riesgo de complicación de infecciones por virus respiratorios.

7.4. Diagnóstico microbiológico

7.4.1. Virus detectados en las infecciones respiratorias de la cohorte

En la presente cohorte es virus más frecuentemente detectado fue el virus de la Gripe, seguido del Virus Respiratorio Sincitial. En los estudios epidemiológicos el virus con más frecuencia detectado fue Rinovirus⁴². La explicación más probable para esta variación en la prevalencia es que Picornavirus (que incluye Rinovirus y Enterovirus)

sólo fue detectable mediante cultivo en medio celular, mientras que los otros dos virus también lo son mediante la técnica de "shell vial" y de reacción en cadena de la polimerasa que se emplearon en este trabajo. En otros estudios modernos en población inmunodeprimida también estos dos virus se han detectado con mayor frecuencia que los Picornavirus^{171, 236}. Si se dispone de una técnica de reacción en cadena de la polimerasa capaz de detectar Picornavirus, esta es la causa más frecuentemente detectada^{237, 265}.

Adenovirus es una causa infrecuente de infección respiratoria, en el presente estudio sólo se detectó un caso. No se aisló en ningún caso virus Parainfluenza. Este virus presenta su máxima incidencia en los meses de Septiembre, Octubre y Noviembre⁴³. Se han descrito importante variaciones interanuales en la incidencia de las infecciones por este virus⁴⁸. Es posible que en el año que se realizó el estudio la prevalencia de este tipo de infección fuera menor que en otras temporadas.

Aunque el número de casos es pequeño, en ningún paciente en el que se aisló Picornavirus presentó complicaciones de la infección del tracto respiratorio superior. Sin embargo en dos casos de complicaciones se aisló virus de la Gripe (paciente 58) y Virus Respiratorio Sincitial (paciente 51). En este último caso una neumonía que requirió de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos y ventilación mecánica. En la serie de pacientes trasplantados fuera de la cohorte, las cuatro neumonías detectadas fueron consecuencia de la infección por virus de la Gripe (pacientes FHH, SMA, PBN y ABP). Esta mayor tasa de complicaciones graves en relación con las infecciones por virus de la Gripe y por el Virus Respiratorio Sincitial también ha sido detectada por otros estudios en pacientes inmunodeprimidos. En una serie prospectiva de casos en pacientes hematológicos, el único factor independiente predictor de evolución a neumonía fue el aislamiento de Virus Respiratorio Sincitial²⁶⁸. En una cohorte de pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos²³⁶ las cuatro infecciones por Picornavirus detectadas se limitaron al tracto respiratorio superior, mientras que se detectaron tres infecciones del tracto respiratorio inferior por Virus Respiratorio Sincitial y dos por virus de la Gripe. En otras series también se ha confirmado esta tendencia²⁶⁹ aunque no es exclusiva esta complicación de estos dos virus. Los estudios en población general²⁶³ también concluyen un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad por virus de la Gripe y por Virus Respiratorio Sincitial.

Los esfuerzos terapéuticos y profilácticos deberían centrarse en estos dos virus respiratorios. Como se ha comentado en la introducción, no está bien establecida la utilidad de ribavirina para el tratamiento de la infección por Virus Respiratorio Sincitial. Este hecho se debe principalmente a un problema de tamaño muestral de los estudios en los que se ha valorado. En la presente serie se diagnosticó un caso de neumonía grave por este virus (paciente 51) que evolucionó lenta pero favorablemente a la resolución sin tratamiento específico. No obstante en caso de infecciones graves por Virus Respiratorio Sincitial podría ser razonable el empleo de ribavirina.

Dada la importancia creciente atribuida a la infección por Virus Respiratorio Sincitial en la patología infecciosa respiratoria de los adultos^{84, 263}, cada vez cobra más importancia el disponer de una vacuna activa frente a este virus. Se están realizando diversos intentos de desarrollo de este tipo de vacuna^{151, 270-272}.

7.4.2. Técnicas de diagnóstico microbiológico

En el presente estudio se confirmó la baja rentabilidad de las técnicas de diagnóstico microbiológico de los virus respiratorios.

7.4.2.1 Cultivo en medio celular y técnicas de inmunofluorescencia

En la cohorte estudiada se alcanzó el diagnóstico mediante cultivo en medio celular o mediante técnica de inmunofluorescencia ("shell vial") en el 16,1% de los exudados analizados. Esta cifra se sitúa en una posición intermedia a la obtenida en otros estudios de similares características: 14% en el estudio de Roghmann M et al.²³⁶, 21% en el estudio de van Kraaij MG et al.²³⁷ y 29% en el estudio de Weinberg A et al.¹⁰².

En el estudio de Weinberg A et al.¹⁰² se obtuvieron muestras seriadas en muchos de los episodios infecciosos (116 muestras en 72 episodios), lo que probablemente explica el mayor rendimiento microbiológico. En el estudio de Ljungman P et al.¹⁷¹ se alcanzó un rendimiento del cultivo celular del 78%. La explicación más razonable para este alto rendimiento es que los pacientes estaban ingresados y por tanto la detección de los episodios de infección y la toma de muestras fue muy temprana. La precocidad en la

toma de la muestra ha demostrado mejorar el rendimiento del cultivo celular²⁷³. En el presente estudio se insistió a los pacientes (ver métodos) en la necesidad de contactar precozmente con el equipo investigador cuando presentaran una infección respiratoria, con la intención de aumentar el rendimiento del cultivo en medio celular.

7.4.2.2. Técnica de reacción en cadena de la polimerasa

Es la técnica con la que mejores resultados microbiológicos se han obtenido. En este estudio se detectó la presencia de virus de la Gripe mediante reacción en cadena de la polimerasa en los casos en los que el cultivo celular fue positivo y la muestra se había procesado para ambas técnicas.

La reacción en cadena de la polimerasa fue positiva en seis casos en los que el cultivo había sido negativo. Con esta técnica el rendimiento diagnóstico global aumentó del 16,1% al 25%. En los otros estudios prospectivos en inmunodeprimidos en los que se ha utilizado esta técnica también aumentó el rendimiento del diagnóstico microbiológico: del 29% al 43% en el estudio en trasplantados pulmonares de Weinberg A et al.¹⁰², del 14% al 59% en el estudio de Roghmann M et al.²³⁶ y del 21% al 63% en el de van Kraaij MG et al.²³⁷.

El aumento en la rentabilidad diagnóstica es mayor en los otros estudios. La explicación más probable es que en el presente estudio sólo se pudo realizar la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en 43 muestras, frente a las 68 disponibles para cultivo. La diferencia más llamativa es con el estudio de van Kraaij MG et al.²³⁷, donde el rendimiento aumenta hasta el 63%. La explicación de esta diferencia es que en este estudio se empleó una técnica de reacción en cadena de la polimerasa capaz de detectar tres virus no incluidos en la técnica empleada en nuestro estudio: Adenovirus, Coronavirus y Picornavirus. Si se excluye la detección de estos tres virus el rendimiento se sitúa en el 38%, más en sintonía con el rendimiento en nuestro estudio y en el de Weinberg A et al.¹⁰².

La técnica de reacción en cadena de la polimerasa permitió la detección de virus en muestras extraídas hasta siete días después de iniciarse la clínica en el caso de la Gripe y hasta 15 días después en el caso del Virus Respiratorio Sincitial (Tabla 9).

Como se ha señalado en la introducción la técnica de reacción en cadena de la polimerasa presenta importantes limitaciones para su aplicación en la rutina diaria. En los cinco estudios prospectivos en pacientes trasplantados en los que se ha empleado esta técnica^{102, 235-237} su aplicación se realizó de manera conjunta en todas las muestras que se habían ido almacenando en un congelador. En ninguno de los casos los resultados pudieron tener implicación en la atención clínica de los pacientes.

7.4.2.3. Técnicas de detección rápida de antígenos

Como se discutió en la introducción estas técnicas presentan un rendimiento diagnóstico muy bajo en los adultos, inferior incluso al del cultivo en medio celular. Sin embargo es la única que facilita resultados inmediatos y por tanto la única que permite el diagnóstico etiológico de la infección por el virus de la Gripe o por Virus Respiratorio Sincitial en la “ventana de oportunidad” terapéutica.

En nuestro estudio no se empleó esta técnica para el diagnóstico de la infección por Gripe por no estar disponible en el hospital en el momento en el que se desarrolló el mismo. Pero es una técnica de la que podrían beneficiarse los pacientes inmunodeprimidos, incluidos los portadores de un trasplante de órgano sólido.

7.5. Relación de los episodios de infección por virus respiratorios con el rechazo del órgano trasplantado

Este estudio es el único que ha valorado de manera prospectiva la relación entre la infección por virus respiratorios y el rechazo del órgano trasplantado. En ninguno de los 81 casos de infección por virus respiratorios se produjo el rechazo del órgano trasplantado en el momento agudo ni en los meses siguientes. La limitación del estudio en este aspecto es que en la mayoría de los casos los pacientes habían recibido el órgano trasplantado más de 12 meses antes de la infección.

Ya desde principios de los años 70 se planteó la relación entre las infecciones por virus respiratorios y el rechazo del órgano sólido trasplantado^{201, 230}. En la mayoría de

las comunicaciones se trata de casos clínicos aislados en los que existió una coincidencia en el tiempo entre la infección por virus respiratorios y el rechazo del órgano trasplantado^{201, 202, 210, 230} (Tabla 15). Un trabajo comunica una serie de pocos casos clínicos²⁰⁴. Es difícil inferir causalidad a la luz de los resultados de casos clínicos particulares para este tipo de patología. En el estudio de Gabriel et al.²³² se detectó seroconversión para virus de la Gripe o Adenovirus en pacientes portadores de trasplante renal que habían presentado un episodio de rechazo, pero sin que se pueda establecer una relación clínica, patocrónica ni etiológica entre los dos hechos.

El único estudio comparativo es el de DeFabritus et al.²²⁸. En él que se detectó una mayor incidencia de episodios de rechazo en aquellos trasplantados renales que habían presentado infección por virus Parainfluenza tipo 3 frente a aquellos que no presentaron esta infección. Pero tampoco en este estudio se especifica que exista una relación cronológica (más allá de la aparición "simultánea") entre la infección y el rechazo.

En el presente trabajo fueron varios los pacientes que presentaron una coincidencia en el tiempo entre la infección respiratoria y el rechazo (paciente FHH, FRF y LMN de la serie recogida fuera de la cohorte): los tres eran pacientes ingresados para estudio de un episodio de rechazo que presentaron una infección que fue diagnosticada etiológicamente por encontrarse en el hospital. Es posible que en algunos de los casos de la literatura previamente comentados se llegara también al diagnóstico de la infección respiratoria porque el paciente se encontraba ingresado para el estudio y tratamiento del episodio de rechazo.

La mayoría de los artículos citados fueron publicados en los años 70 del siglo pasado, cuando las pautas de inmunosupresión estaban menos desarrolladas y se basaban principalmente en los esteroides. A la luz de los resultados obtenidos de la presente cohorte prospectiva no parece existir una relación entre este tipo de infecciones y el rechazo tardío (más de un año postrasplante) del órgano trasplantado (corazón, hígado o riñón).

Tabla 15 – Estudios que han relacionado las infecciones por virus respiratorios con el rechazo del órgano transplantado.

Autor y referencia	Año	Tipo de trasplante	Tipo de Estudio	Número de Casos	Comentario
David DS et al ²⁰¹	1972	Renal	Serie de Casos Clínicos	¿?	Se relaciona la infección por virus respiratorio con el rechazo
Briggs JD et al ²³⁰	1972	Renal	Caso Clínico	1	Neumonía por virus de la Gripe. Se relaciona con el rechazo.
Schweizer RT et al ²⁰²	1975	Renal	Caso Clínico	1	Se relaciona la infección por el virus de la Gripe con el rechazo agudo detectado un mes más tarde
Gabriel R et al ²³²	1976	Renal	Serie retrospectiva de episodios de rechazo y datos epidemiológicos poblacionales sobre infecciones por Adenovirus y virus de la Gripe	360 en el total de la serie	Se relaciona la infección por virus de la Gripe B en los 5 meses previos y Adenovirus en el mes previo, en la población general, con el rechazo
Keane WR et al ²⁰⁴	1978	Renal	Serie Retrospectiva de Casos Clínicos	¿?	Relaciona la infección por virus de la Gripe con rechazo grave en los meses siguientes al trasplante. Complicaciones graves por Gripe en pacientes con dosis altas de esteroides
DeFabritus Am et al ²²⁸	1979	Renal	Retrospectivo. Casos / Controles Trasplantados con y sin infección por virus Parainfluenza	16 con infección por Parainfluenza	Mayor número de rechazos coincidiendo con la infección que en los no infectados. No diferencias a los 6 meses
Herzog KD et al ²¹⁰	1989	Hepático	Caso Clínico Pediátrico	1	Se asocia la infección por virus Parainfluenza tipo 3 con el rechazo del órgano transplantado

7.6. Adquisición nosocomial de las infecciones por virus respiratorios

En la cohorte del presente estudio hubo una paciente que adquirió la infección dentro del hospital, en el periodo inmediato postrasplante (paciente 4). De los pacientes evaluados fuera de la misma, en dos casos la infección por virus de la Gripe tipo A fue también de adquisición nosocomial (paciente FHH y paciente JSM). Ninguno de los tres episodios se encuadró dentro de un brote epidémico. En otros dos pacientes la infección por virus de la Gripe se manifestó clínicamente en las primeras 48 horas de estancia en el hospital (pacientes LMN y FRF). Dado que el periodo de incubación de la infección

gripal en los adultos se estima en 24-48 horas¹³⁴, no se puede descartar la posibilidad de que su adquisición fuera comunitaria.

En el paciente FHH del presente estudio la infección nosocomial por virus de la Gripe se produjo en el período inmediato postrasplante. Es importante instaurar las medidas que garanticen la correcta vacunación antigripal de todos los pacientes incluidos en lista de espera de trasplante de órgano sólido¹⁵⁰. Esta sería la manera de garantizar que se encuentren correctamente vacunados en el caso de que el trasplante se realice durante la temporada de epidemia gripal.

El paciente FHH de los recogidos fuera de la cohorte, probablemente se infectó por el virus de la Gripe a partir de su esposa que los visitaba en el hospital y que había presentado un cuadro clínico compatible con infección gripal en los días previos al desarrollo de su infección. Es fundamental que en los pacientes portadores de un trasplante de órgano sólido y en otros pacientes inmunodeprimidos se extremen las medidas profilácticas encaminadas a evitar su infección por virus respiratorios durante su estancia hospitalaria. Como se comenta en la introducción es fundamental la aplicación de las medidas que eviten la transmisión de la infección desde otros sujetos ingresados, el personal sanitario o los familiares visitantes.

En este estudio se detectó la presencia de Virus Respiratorio Sincitial en exudado nasofaríngeo hasta 15 días después del inicio del cuadro clínico. Esta posibilidad de clínica prolongada y eliminación mantenida de este virus por secreciones nasales ha sido comunicada por otros autores^{48, 274}. Esta circunstancia debe ser considerada en el momento de establecer las medidas de aislamiento encaminadas a evitar la transmisión nosocomial de esta infección.

7.7. Vacunación antigripal y administración profiláctica de inhibidores de la neuraminidasa ante exposición a enfermos de Gripe

En la presente cohorte resultó aparentemente llamativo que sólo un 53% de los pacientes trasplantados de la cohorte hubiera recibido la vacunación antigripal. Su administración anual se recomienda de manera enérgica en las directrices sobre

vacunación de esta población de inmunodeprimido^{150, 188}. En todas las unidades de trasplante donde se realiza el seguimiento clínico de los pacientes de esta cohorte existen protocolos escritos sobre las medidas profilácticas y de vacunación de los sujetos trasplantados.

Es posible que esta alta tasa de infravacunación sea un fenómeno local en el hospital en el que se desarrolló el estudio pero en un trabajo reciente de Zeldin GA et al.²⁷⁵, del Hospital Johns Hopkins de Baltimore (EEUU), solamente el 48% de los trasplantados hepáticos encuestados habían recibido esta vacunación. En otros grupos de riesgo también la tasa de vacunación es alarmantemente baja: en un estudio realizado en Barcelona solamente el 28% de un grupo de nonagenarios había recibido la vacunación antigripal²⁷⁶.

En el presente estudio no hubo diferencias significativas en la tasa de vacunación entre los menores de 65 años (50% de vacunados) y los mayores de esta edad (63% de vacunados). Por tanto fue algo mayor en los sujetos de más edad, en los que la vacunación anual antigripal está recomendada de manera universal²⁷⁷. Según el tipo de trasplante el cumplimiento fue mejor en los trasplantados cardíacos (67%), que en los hepáticos (48%) y que en los renales (42%). La diferencia es estadísticamente significativa entre los dos grupos extremos ($p = 0,0191$). Es posible que la diferencia se deba a que los pacientes trasplantados cardíacos son sometidos a controles hospitalarios más estrechos y por tanto tienen más oportunidades para que se las recuerde la recomendación.

La recomendación de vacunar anualmente frente a la Gripe a todos los portadores de un trasplante de órgano sólido debe partir de dos premisas: a) su falta de efectos adversos; b) su eficacia en esta población.

Es importante recordar que la vacunación antigripal se realiza con virus inactivados, no con virus vivos atenuados, por lo que ésta no sería una contraindicación para su administración a pacientes inmunodeprimidos¹⁸⁸. Desde un punto de vista teórico se ha alertado sobre la posibilidad de que la activación del sistema inmunológico, cuando se vacuna a un paciente trasplantado, supusiera un riesgo como inductor de rechazo²⁷⁸. Solamente en un estudio realizado con trasplantados cardíacos se ha comunicado el

posible papel de la vacunación antigripal como inductora de rechazo leve²⁷⁹. Esta posibilidad no ha sido confirmada por estudios posteriores^{280, 281}. No se han comunicado casos de rechazo inducido por la vacunación antigripal en pacientes sometidos a trasplante hepático o pulmonar y sólo de manera anecdótica en trasplante renal²³⁰. En un estudio publicado recientemente, en trasplantados hepáticos, no se observó aumento de transaminasas ni rechazo en relación con la vacunación antigripal²⁸². En general se han comunicado efectos secundarios leves o ausentes inmediatamente después de la vacunación²²³.

Varios estudios han estudiado la respuesta inmunológica a la vacuna antigripal en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido (Tabla 16), ya sea cardíaco^{281, 283-288}, hepático^{282, 283, 288-292}, pulmonar^{288, 293} o renal^{283, 288, 294-304}. En la mayoría de estos estudios se consideró que existía seroconversión si el título de anticuerpos aumentaba más de cuatro veces o a un título al menos de 1:40, a las 2-6 semanas después de la administración de la dosis vacunal. Como se puede observar en la Tabla 16 el grado de protección alcanzado con la vacunación es menor que en la población inmunocompetente, pero no nulo. Los peores resultados se han obtenido en trasplantados cardíacos^{284, 285, 287}.

En el presente estudio hubo tres pacientes que presentaron infección por el virus de la Gripe a pesar de haber sido vacunados (pacientes 32 y 51 de la cohorte y paciente SMA de los detectados fuera de la cohorte) y de que la vacuna contenía los serotipos circulantes en aquella temporada (H3N2 y H1N1)²⁵⁸. A pesar de esta experiencia y de los resultados de los estudios antes citados, ante la ausencia de otras medidas profilácticas de mayor efectividad, su recomendación debe seguir considerándose universal en esta población. Esta es la medida preventiva más importante para la infección gripal y ha demostrado una efectividad de hasta el 68% en la prevención de muertes derivadas de complicaciones de la misma^{305, 306}.

Tabla 16 – Estudios sobre la eficacia de la vacunación antigripal en portadores de trasplante de órgano sólido.

Autor	Año	Tipo de Trasplante	Seroconversión Gripe tipo A en Trasplantados	Seroconversión Gripe tipo A en Controles Sanos	Seroconversión Gripe tipo B en Trasplantados	Seroconversión Gripe tipo B en Controles Sanos	Comentario
Carroll RN et al. ²⁹⁴	1974	Renal	70%	70%	ND	ND	
Pabico RC et al. ²⁹⁵	1976	Renal	77%	ND	77%	ND	Sólo seroconvirtieron el 35% de los que tenían un aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min
Stiver HG et al. ²⁹⁶	1977	Renal	31%	56%	24%	60%	
Kumar SS et al. ²⁹⁷	1978	Renal	60%	100%	ND	ND	Posible relación de la eficacia de la vacunación con el grado de función del injerto renal
Briggs WA et al. ²⁹⁸	1980	Renal	100%	100%	100%	100%	
Huang KL et al. ²⁹⁹	1983	Renal	63%	100%	26%	75%	Menor respuesta en los tratados con ciclosporina A que en los tratados con azatioprina
Versluis DJ et al. ³⁰⁰	1986	Renal	81%	82%	26%	51%	Menor respuesta en los tratados con ciclosporina A que en los tratados con azatioprina
Grekas D et al. ³⁰¹	1993	Renal	88%	ND	93%	ND	
Mauch TJ ²⁸³	1995	Cardíaco, Hepático y Renal	82%	82%	60%	60%	Población pediátrica
Mack DR ²⁸⁹	1996	Hepático	67%	ND	ND	ND	Población pediátrica Dos dosis, con escaso beneficio adicional con la administración de la segunda dosis
Blumberg EA et al. ²⁸⁸	1996	Cardíaco Hepático Pulmonar Renal	60%	90%	50%	76%	No beneficio adicional con la administración de segunda dosis
Edvardsson VO et al. ³⁰²	1996	Renal	91%	71%	ND	ND	Población pediátrica Sólo 5 controles
Admon. D et al. ²⁸⁴	1997	Cardíaco	36%	50%	8%	25%	Aumentó hasta 71% y 29% después de tres dosis
Dengler TJ et al. ²⁸⁵	1998	Cardíaco	62%	97%	37%	80%	
Burbach G et al. ²⁹⁰	1999	Hepático	92%	97%	95%	100%	
Fraund S et al. ²⁸⁶	1999	Cardíaco	100%	97%	31%	82%	
Sánchez-Fructuoso A et al. ³⁰³	2000	Renal	46%	69%	20%	44%	
Soesman NM et al. ²⁹¹	2000	Hepático	57%	80%	55%	84%	Posible beneficio de la administración de dos dosis

Kimball P et al ²⁸⁷	2000	Cardíaco	41%	80%	ND	ND	
Duchini A et al ²⁹²	2001	Hepático	15%	89%	30%	56%	
Mazzone PJ et al ²⁹³	2001	Pulmonar	40%	95%	19%	48%	Menor respuesta en los tratados con ciclosporina que en los tratados con tacrolimus
Wyzgal J et al ³⁰⁴	2002	Renal	100%	ND	ND	ND	
Lawal A et al ²⁸²	2004	Hepático	67%		43%		La respuesta fue mejor en los no infectados por el virus de la hepatitis c y cuando la vacunación se realizó más de 3 meses después del trasplante
Magnani G et al ²⁸¹	2005	Cardíaco	ND	ND	ND	ND	Aumento significativo tras la vacunación del título de IgG e IgM frente a virus de la Gripe A y B

Como sugieren en su artículo Zeldin GA et al.²⁷⁵ los pacientes trasplantados constituyen un grupo altamente motivado para mantener su estado de salud postrasplante. Suelen ser buenos cumplidores de los tratamientos farmacológicos que se les prescriben y de otras recomendaciones que se les realizan. Es importante que en la historia clínica de cada paciente trasplantado figure una lista de medidas profilácticas (incluidas las vacunaciones) que sea fácilmente revisable y actualizable en cada visita clínica.

Desde la realización del presente estudio en el Hospital Universitario 12 de Octubre, la Unidad de Enfermedades Infecciosas recuerda, en otoño, a los médicos y personal de enfermería de las Unidades donde se realiza el seguimiento clínico de los pacientes trasplantados, la necesidad de insistir a todos ellos sobre la conveniencia de la vacunación anual antigripal. También se facilita el contacto con el Servicio de Medicina Preventiva, en el cual se les puede administrar. En otros grupos poblacionales se ha demostrado la importancia de las campañas de información a los pacientes para que reciban la vacunación antigripal de manera adecuada³⁰⁷ y el papel recordatorio que pueden jugar los sistemas informáticos hospitalarios³⁰⁸.

Otra medida preventiva a tener en cuenta frente a la infección gripal es la administración profiláctica de fármacos antivirales activos frente al virus de la Gripe¹⁵⁴ en sujetos en contacto con un infectado. La infección por el virus de la Gripe se asocia a una tasa de complicaciones en los portadores de un trasplante de órgano sólido comparable a la de otros grupos de alto riesgo (neumonías graves e incluso fallecimiento del paciente). Por tanto, aunque esta estrategia preventiva no se ha aplicado específicamente a los pacientes portadores de trasplante de órgano sólido, parece razonable pensar que este grupo también se beneficiaría de este tratamiento profiláctico. En la introducción se discuten las estrategias posibles en este sentido.

7.8. Relación con los parámetros meteorológicos

En general se produjo un mayor número de episodios infecciosos en los meses en los que la temperatura media fue menor, principalmente a expensas de infección por virus de la Gripe y Virus Respiratorio Sincitial (Figura 23). Esta distribución es similar a la de la población general.

La máxima incidencia de los episodios infecciosos no coincidió con los meses de máximas precipitaciones de lluvia ni se relacionó con la humedad relativa del aire. En otros estudios tampoco se ha confirmado esta relación²⁵.

7.9. Estudio de los factores de riesgo

En el estudio no se observó una relación significativa entre el número de convivientes en el domicilio habitual del paciente y la incidencia de infecciones por virus respiratorios. Es probable que esto se deba a que el factor determinante no sea tanto el número de convivientes como el tamaño del espacio que comparten y el tiempo de convivencia. Este tipo de determinaciones se escapaban de las posibilidades del presente estudio. En otros trabajos se ha demostrado que el hacinamiento, no solo en el domicilio, sino también en el lugar de trabajo, condiciona una incidencia mayor de este tipo de infecciones⁵⁵. En el presente trabajo se detectó una infección respiratoria en alguno de los convivientes con el paciente de la cohorte en casi 1/3 de los casos (28%).

Respecto del contacto con población infantil, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la incidencia de infecciones en aquellos que convivían con niños menores de 14 años y aquellos que no lo hacían. Son varias las explicaciones para este hecho: a) el tamaño de la muestra probablemente no es lo suficientemente grande como para detectar esta diferencia; b) el criterio que se empleó para definir "convivencia" fue que los visitaran al menos una vez a la semana. Por la edad media de los pacientes de nuestra cohorte, superior a los 50 años, el contacto con los niños fue con mayor frecuencia la visita a nietos, no la convivencia diaria con hijos en edad infantil. Es probable que los propios pacientes trasplantados se abstuvieran de visitar a sus nietos cuando éstos presentaban una infección respiratoria. En la cohorte el paciente que presentó mayor número de infecciones (paciente número 46) era un trasplantado hepático de 37 años con dos hijos que acudían a guardería y que en tres de los cuatro episodios presentaron clínica de infección respiratoria coincidiendo con la de su padre. El mayor riesgo de infección en los padres de niños pequeños ha sido demostrado en población inmunocompetente^{42, 55}.

En la cohorte las infecciones por virus respiratorios fueron más frecuentes en mujeres (48%) que en varones (42%), aunque la diferencia no es significativa. La mayor incidencia en el sexo femenino ha sido detectada en los grandes estudios epidemiológicos^{42, 43}, pero la mayor diferencia entre sexos se produce en los adultos jóvenes (Figura 4) por el contacto más estrecho de las madres con los niños pequeños. En la presente cohorte la mayoría de las mujeres no se encontraban en ese segmento de edad.

No se encontró una relación entre el tipo de inmunosupresión (incluidos los esteroides) y el desarrollo de infecciones por virus respiratorios. El paciente FHH presentó neumonía por virus de la Gripe en el contexto del tratamiento con esteroides a altas dosis para el tratamiento del rechazo agudo del órgano trasplantado en el primer mes postrasplante. En los otros casos la neumonía se produjo años después del trasplante y bajo un tratamiento inmunosupresor estándar.

7.10. Limitaciones del estudio

7.10.1. Sobre el reclutamiento de la cohorte

En la cohorte estudiada se incluyeron finalmente 152 pacientes de los 210 a los que se propuso participar (72%). Las características basales de los excluidos eran similares a las de los que finalmente participaron. En el estudio prospectivo de una cohorte de pacientes hematológicos aceptaron participar el 55% de los sujetos a los que se les propuso (62/112)²³⁶ y en un estudio comunitario en ancianos participaron también el 55% de los sujetos a los que se les propuso (441/800)²⁶⁵. Si bien es cierto que otros autores, en estudios con un número menor de pacientes, han obtenido porcentajes de colaboración más altos: del 80% (117/146)³⁰⁹ y del 92% (72/78 pacientes)²³⁶. Posiblemente la diferencia se debe a que en este último estudio el reclutamiento y el seguimiento se realizó por los mismos hematólogos que atendían habitualmente al paciente, mientras que en los dos anteriores se trataba de infectólogos o epidemiólogos ajenos al seguimiento clínico rutinario de los sujetos seleccionados.

7.10.2. Sobre la detección de los episodios de infección respiratoria

La detección de los episodios de infección respiratoria se realizó por la iniciativa del propio paciente, que se ponía en contacto telefónico con el investigador. No se puede excluir que alguno de los episodios de infección respiratoria no fuera comunicado y por tanto que la incidencia real de este tipo de infecciones en la cohorte estudiada fuera superior a la detectada. Para que la colaboración de los pacientes con el estudio fuera máxima se adoptaron dos medidas: a) exclusión de la cohorte de aquellos pacientes con los que no se había contactado al menos una vez por vía telefónica y de aquellos que no habían devuelto el cuestionario contestado; b) a lo largo de los nueve meses del estudio se contactó con los pacientes de la cohorte al menos dos veces por correspondencia postal y una o dos veces por vía telefónica.

En los otros estudios prospectivos de cohortes en inmunodeprimidos se han utilizado estrategias diferentes: a) en estudio de Armstrong JA et al.²³³ se limitaron a almacenar sueros de los pacientes y preguntar retrospectivamente por clínica de infección

respiratoria. Desde el punto de vista clínico no se puede considerar estrictamente un estudio prospectivo; b) los estudios de Ljungman P et al.¹⁷¹ y Whimbey E et al.¹⁷⁰ se realizaron con pacientes ingresados a los que los investigadores visitaban diariamente, lo que facilitaba la detección de los episodios de infección respiratoria y la extracción precoz de las muestras para los estudios microbiológicos; c) en los estudios de Singhal S et al.²³⁵ y van Kraaij MG et al.²³⁷ los pacientes eran citados a intervalos periódicos (incluso semanalmente) en el hospital para tomar muestras de exudado faríngeo, aún estando asintomáticos³¹⁰. Esta estrategia ha sido empleada también en estudios con otros grupos de riesgo como los asmáticos. Esta estrategia resultaba inviable con nuestra población de pacientes trasplantados; d) en los dos estudios con un diseño más parecido al presente trabajo, los de Weinberg A et al.¹⁰² y Roghmann M et al.²³⁶, los pacientes ambulatorios eran citados en el hospital cuando presentaban un episodio de infección por virus respiratorios. La detección de los mismos se realizó llamando por teléfono a todos los pacientes de la cohorte a intervalos regulares durante los meses de desarrollo del estudio (semanalmente en el primero y cada dos semanas en el segundo). Se trataba de estudios con 92 y 63 pacientes respectivamente, seguidos durante siete meses en un caso y cuatro meses en el otro. Probablemente con esta táctica se redujo la posibilidad de que los episodios no fueran detectados. En nuestro caso, con 152 pacientes, se consideró que esta no era una estrategia factible desde un punto de vista logístico. La dificultad y dedicación que implicó el localizar telefónicamente a los sujetos de la cohorte las dos veces que se realizó en nuestro estudio (Noviembre-Diciembre de 2002 y Abril de 2003) confirmó que esta estrategia no hubiera sido posible. En estudios de características similares realizados con sujetos con enfermedad cardiopulmonar crónica³¹¹, en ancianos³¹² y en ambas poblaciones⁸⁴, la estrategia empleada fue similar a la del presente estudio. Otros estudios han empleado una estrategia mixta de contacto bidireccional entre los sujetos de la cohorte y los investigadores³¹³.

7.10.3. Sobre la extracción de las muestras para estudio microbiológico

Se extrajeron muestras respiratorias en 68 de los 81 episodios, lo que supone el 83% de los casos. Las características clínicas de los episodios en los que no se extrajeron muestras fueron similares a aquellos en los que sí se hicieron. En otros estudios de similar diseño se tomaron muestras en el 72%²⁶⁵ y 75% de los episodios³¹¹.

7.10.4. Sobre las estimaciones en relación con la población general

El estudio realizado se limitó a la cohorte de pacientes trasplantados. No se realizó un estudio comparativo con pacientes inmunocompetentes. Las estimaciones comparativas respecto de la población general se han realizado teniendo en cuenta los resultados de estudios previos. En los últimos años se ha prestado atención creciente a los virus respiratorios (especialmente Virus Respiratorio Sincitial y virus de la Gripe) como desencadenantes de infecciones respiratorias graves en la población general^{84, 108, 314}. No se puede descartar que las complicaciones detectadas en los pacientes de la cohorte se hubieran producido de igual manera (teniendo en cuenta su sexo, edad y situación cardiorrespiratoria de base) aunque no hubieran estado recibiendo fármacos inmunosupresores.

Si bien es cierto que en alguno de los casos descritos (por ejemplo el paciente FHH) ni su edad ni su patología previa parecían justificar la gravedad de su infección gripal. En cualquier caso, los pacientes trasplantados reciben una atención por parte del sistema sanitario que se podría calificar de privilegiada. Esta situación de privilegio debe ser aprovechada para una mejor atención en el caso de las infecciones por virus respiratorios.

7.10.5. Sobre el periodo de seguimiento de la cohorte

Para el presente estudio lo ideal hubiera sido el seguimiento de la cohorte durante al menos 12 meses. Esto no fue posible por dos razones: a) la dificultad que suponía mantener la atención de los pacientes sobre el estudio durante un tiempo tan prolongado de tiempo; b) muchos de los pacientes se desplazaban fuera de Madrid durante la temporada estival, lo que hacía inviable su valoración en el hospital y la toma de muestras para los estudios microbiológicos. Como se puede observar en la Tabla 6 los otros estudios prospectivos sobre infecciones por virus respiratorios en pacientes inmunodeprimidos se desarrollaron siempre incluyendo la estación de mayor incidencia (invierno) y excluyendo los meses estivales.

7.10.6. Sobre el tiempo transcurrido desde el trasplante

La mayoría de los pacientes de la cohorte llevaban mas de 12 meses trasplantados. Tradicionalmente se ha afirmado que las infecciones más graves ocurren durante los primeros seis meses después del trasplante, por ser éste el periodo de máxima inmunosupresión¹⁸. Pero en series más recientes de pacientes trasplantados se ha destacado la importancia creciente de las infecciones en etapas posteriores²⁰. A pesar del tiempo transcurrido desde el trasplante la mayoría de los pacientes de la cohorte estaban siendo tratados con al menos dos fármacos inmunosupresores que incluían esteroides (56,6%), anticalcineurínicos (95%) e inhibidores de la síntesis de purinas (76,3%).

7.10.7. Sobre el trasplante pulmonar

En nuestra cohorte no se incluyeron pacientes sometidos a trasplante pulmonar, dado que este tipo de trasplante no se realiza en el hospital en el que se desarrolló el estudio. El paciente sometido a trasplante pulmonar presenta unas peculiaridades en cuanto a las infecciones por virus respiratorios que requiere de un análisis diferente. La inclusión de este tipo de trasplantados en una cohorte general de trasplantados de órgano sólido hubiera distorsionado los resultados y hubiera dado lugar a una interpretación errónea de la importancia de este tipo de infecciones.

La principal diferencia entre el trasplante pulmonar y el resto de los trasplantes de órgano sólido es que en el primero las complicaciones de las infecciones por virus respiratorios se producen sobre el órgano trasplantado. El pulmón trasplantado presenta unas peculiaridades que aumentan la posibilidad de que las infecciones por virus respiratorios sean más graves^{293, 315, 316}: a) supresión del reflejo de la tos por la denervación del pulmón trasplantado; b) drenaje linfático anómalo; c) alteración del drenaje mucociliar; d) lesión de la mucosa aérea durante los episodios de rechazo; e) patología coexistente en el pulmón nativo cuando el trasplante es unilateral; f) altos niveles de inmunosupresión; g) manifestación del rechazo en forma de bronquiolitis obliterante que produce subsecuentemente fibrosis y obliteración del sistema bronquial. Se ha publicado un estudio prospectivo específico en este tipo de trasplante¹⁰², si bien es cierto que realizado desde una perspectiva microbiológica (estudio de rendimiento de la

reacción en cadena de la polimerasa). En otros casos en trasplante pulmonar se describen series de pacientes, en general con infecciones graves³¹⁷⁻³²⁰ o se relaciona con una complicación específica de este tipo de trasplante, como es el síndrome de bronquiolitis obliterante³²¹.

7.11. Perspectivas de futuro

Es necesario que en el futuro se produzca una mayor concienciación de los médicos sobre la importancia que las infecciones por virus respiratorios pueden suponer para los pacientes inmunodeprimidos, incluidos los portadores de un trasplante de órgano sólido.

Se deben desarrollar mejores técnicas microbiológicas encaminadas al diagnóstico precoz de la infección por virus de la Gripe y Virus Respiratorio Sincitial. Se debe expandir el empleo de los inhibidores de la neuraminidasa en aquellos pacientes en los que esté indicado.

Se deben realizar estudios en adultos que determinen la utilidad de la ribavirina para el tratamiento del Virus Respiratorio Sincitial. Sería conveniente el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de esta infección.

Es fundamental la generalización de la vacunación antigripal en esta población de riesgo. Sería deseable la comercialización de una vacuna activa frente a Virus Respiratorio Sincitial.

8. Conclusiones

- 1- En los portadores de un trasplante cardiaco, hepático o renal la incidencia de infección por virus respiratorios es similar a la de la población general, pero estos pacientes presentan una mayor tasa de complicaciones (superior al 18% en este estudio).
- 2- Las complicaciones, especialmente la neumonía, se desarrollaron precozmente en el seno de la infección por virus respiratorios. Los pacientes portadores de un trasplante de órgano sólido deben ser estrechamente vigilados cuando presenten una infección viral de vías respiratorias altas, especialmente en las primeras 72 horas.
- 3- Las infecciones por virus respiratorios son responsables de una importante proporción de los ingresos hospitalarios de los pacientes portadores de un trasplante de órgano sólido (más del 10% de los ingresos de la presente cohorte). Especialmente las producidas por el virus de la Gripe y por Virus Respiratorio Sincitial.
- 4- Los pacientes portadores de un trasplante cardiaco son los que presentan un mayor riesgo de complicación en el caso de infección por virus respiratorios.
- 5- La presencia de fiebre en el seno de infección viral de vías respiratorias altas, en un paciente portador de un trasplante de órgano sólido, posee un alto valor predictivo positivo de infección por virus de la Gripe. En un contexto epidemiológico adecuado, debe considerarse un criterio suficiente para iniciar tratamiento empírico precoz con fármacos inhibidores de la neuraminidasa.

- 6- Las técnicas de biología molecular son las que presentan una mayor sensibilidad para el diagnóstico de infecciones por virus respiratorios en los trasplantados de órgano sólido y sus resultados son complementarios a los del cultivo en medio celular.
- 7- No se encontró relación clínica entre la infección por virus respiratorios y el rechazo agudo del órgano trasplantado, al menos tras los 12 primeros meses después del trasplante.
- 8- Se detectó un porcentaje de vacunación antigripal muy inferior a lo deseable en esta población de alto riesgo. Se deben implantar las medidas necesarias para la correcta vacunación anual de todos los pacientes portadores de un trasplante de órgano sólido.

9. Comunicaciones en relación con la Tesis

1- 43 Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, Estados Unidos, Septiembre 2003:

López-Medrano F, Folgueira D, Otero JR, San Juan R, Lizasoain M, Lumbreras C, Aguado JM. "A prospective study of the clinical significance of community-acquired respiratory virus infections in solid organ transplants. An underestimated complications?".

2- II Reunión Anual de Infección y Trasplante del Grupo de Estudio de Infecciones en Trasplantes (GESITRA) de la SEIMC. Madrid, Noviembre 2003:

López Medrano F. "Estudio prospectivo sobre el significado clínico de las infecciones por virus respiratorios de la comunidad en trasplantados de órgano sólido".

3- XI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Bilbao, Mayo 2004:

López Medrano F, Folgueira D, Prieto C, Maldonado S, Gago MJ, Otero JR, Aguado JM. "Estudio prospectivo sobre la importancia clínica de las infecciones por virus respiratorios de la comunidad en portadores de un trasplante de órgano sólido".

4- Campus de Excelencia para doctorandos españoles 2005. Fundación Vitalia. Gran Canaria-Fuerteventura, Junio 2005:

López Medrano F. "Infección por virus respiratorios en pacientes portadores de trasplante de órgano sólido".

5- 45 Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington, Estados Unidos, Diciembre 2005:

López Medrano F, Folgueira D, Casas MJ, San Juan R, Díaz Pedroche C, Lumbreras C, Otero JR, Aguado JM. "Multiple polymerase chain reaction (PCR) assay improves aetiological diagnosis of respiratory virus infections among solid organ transplant recipients".

10. Bibliografía

1. Cervantes M. Capítulo XXXI. En: Espasa Calpe SA, ed. El Ingenioso Hidalgo Don Quijote de la Mancha. Segunda Parte. Madrid, 1960:201.
2. Diccionario Enciclopédico Abreviado. Vol. 6. Madrid: Espasa Calpe S.A., 1974:1172.
3. Rozman C. Reflexiones sobre la investigación biomédica en España. Med Clin (Barc) 2003; 120:19-23.
4. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. Am J Med 2002; 112 Suppl 6A:4S-12S.
5. Rueda de prensa de la Ministra de Sanidad el 4 de Enero de 2006. Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad y Consumo. Accesible en: <http://www.consumer.es/web/es/salud/2006/01/04/148319.php>.
6. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med 2004; 351:2715-29.
7. Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. Annu Rev Immunol 2004; 22:531-62.
8. Cuervas Mons V. Medicamentos inmunosupresores. En: Aguado JM, ed. Infecciones en pacientes trasplantados. Madrid: Elsevier, 2004:90-112.
9. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. N Engl J Med 2003; 349:931-40.

10. Dharnidharka VR, Stablein DM, Harmon WE. Post-transplant infections now exceed acute rejection as cause for hospitalization: a report of the NAPRTCS. *Am J Transplant* 2004; 4:384-9.
11. Kahan BD, Troncoso P. Introduction to solid organ transplantation. En: Bowden RA LP, Paya CV, ed. *Transplant infections*. Filadelfia: Lippincott Williams Wilkins, 2003:17-27.
12. Registro Español de Trasplante Hepático. Sexta memoria de resultados. 1984-2002. Accesible en: <http://www.ont.msc.es/donacion/reth/pdf/reth6.pdf>.
13. Starzl TE, Fung J, Tzakis A, et al. Baboon-to-human liver transplantation. *Lancet* 1993; 341:65-71.
14. Starzl TE, Tzakis A, Fung JJ, et al. Prospects of clinical xenotransplantation. *Transplant Proc* 1994; 26:1082-8.
15. Gavalda J, Pahissa A. Factores de riesgo y cronología de la infección en el trasplante de órgano sólido. En: Aguado JM, ed. *Infecciones en pacientes trasplantados*. Madrid: Elsevier, 2004:152-163.
16. Lumbreras C, Sanz F, Gonzalez A, et al. Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33:722-6.
17. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med* 1981; 70:405-11.
18. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338:1741-51.
19. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352:1103-11.

20. San Juan R, Lumbreras C, Díaz Pedroche C, et al. Redefinition of critical periods of infection in the new transplantation era: data from the Spanish Network of Infection in Transplantation (RESITRA). En Program and abstracts of the 45 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC, 2005. Abstract K-1811, p.360. American Society for Microbiology, Washington DC, Estados Unidos.
21. Lopez-Medrano F, Lumbreras C, Otero JR, et al. Eficacia del tratamiento anticipado con ganciclovir para la prevención de la enfermedad por citomegalovirus en receptores de un trasplante hepático. *Med Clin (Barc)* 2004; 122:41-5.
22. Lopez-Medrano F, Diaz-Pedroche C, Lumbreras C, Aguado JM. Empleo de anfotericina B liposomal para la profilaxis de infección fúngica en receptores de un trasplante de órgano sólido. *Rev Esp Quimioter* 2005; 18:14-20.
23. Gavalda J, Len O, San Juan R, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2005; 41:52-9.
24. Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital Health Stat* 10 1999;1-203.
25. Regueira Mendez C, Caamano Isorna F, Takkouche B. Factores de riesgo del catarro común. *Med Clin (Barc)* 2002; 119:671-6.
26. Picazo JJ, Perez-Cecilia E, Herreras A. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. Estudio DIRA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21:410-6.
27. Gohd RS. The common cold. *N Engl J Med* 1954; 250:687-91; contd.
28. Hamelin ME, Abed Y, Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 2004; 38:983-90.

29. Esper F, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children. *J Infect Dis* 2005; 191:492-8.
30. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003; 361:51-9.
31. Drews AL, Atmar RL, Glezen WP, Baxter BD, Piedra PA, Greenberg SB. Dual respiratory virus infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1421-9.
32. Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis* 2006; 42:518-24.
33. Wat D. The common cold: a review of the literature. *Eur J Intern Med* 2004; 15:79-88.
34. Hendley JO, Gwaltney JM, Jr. Mechanisms of transmission of rhinovirus infections. *Epidemiol Rev* 1988; 10:243-58.
35. Hendley JO, Wenzel RP, Gwaltney JM, Jr. Transmission of rhinovirus colds by self-inoculation. *N Engl J Med* 1973; 288:1361-4.
36. Dick EC, Hossain SU, Mink KA, et al. Interruption of transmission of rhinovirus colds among human volunteers using virucidal paper handkerchiefs. *J Infect Dis* 1986; 153:352-6.
37. Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? *N Engl J Med* 2003; 348:1256-66.
38. Jennings LC, Dick EC. Transmission and control of rhinovirus colds. *Eur J Epidemiol* 1987; 3:327-35.
39. Dick EC, Jennings LC, Mink KA, Wartgow CD, Inhorn SL. Aerosol transmission of rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1987; 156:442-8.
40. Gwaltney JM, Jr., Hendley JO. Transmission of experimental rhinovirus infection by contaminated surfaces. *Am J Epidemiol* 1982; 116:828-33.

41. Gwaltney JM, Jr., Moskalski PB, Hendley JO. Hand-to-hand transmission of rhinovirus colds. *Ann Intern Med* 1978; 88:463-7.
42. Monto AS, Ullman BM. Acute respiratory illness in an American community. The Tecumseh study. *JAMA* 1974; 227:164-9.
43. Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect* 1993; 110:145-60.
44. Badger GF, Dingle JH, Feller AE, Hodges RG, Jordan WS, Jr., Rammelkamp CH, Jr. A study of illness in a group of Cleveland families. II. Incidence of the common respiratory diseases. *Am J Hyg* 1953; 58:31-40.
45. Department of Health and Human Services. Current estimates from the national health interview survey 1992. En: Department of Health and Human Services H, Md, ed. DHHS publication (PHS) 94-1517, 1994.
46. Treanor J. Respiratory infections. En: DD Richman RW, FG Hayden, ed. *Clinical virology*. Washington DC: ASM press, 2003:7-26.
47. Monto AS. A community study of respiratory infections in the tropics. 3. Introduction and transmission of infections within families. *Am J Epidemiol* 1968; 88:69-79.
48. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344:1917-28.
49. Eccles R. An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. *Acta Otolaryngol* 2002; 122:183-91.
50. Douglas RC, Jr., Couch RB, Lindgren KM. Cold doesn't affect the "common cold" in study of rhinovirus infections. *JAMA* 1967; 199:29-30.

51. Warshauer DM, Dick EC, Mandel AD, Flynn TC, Jerde RS. Rhinovirus infections in an isolated antarctic station. Transmission of the viruses and susceptibility of the population. *Am J Epidemiol* 1989; 129:319-40.
52. Paul JH, Freese HL. An epidemiological and bacteriological study of the "common cold" in an isolated arctic community (Spitsbergen). *Am J Hyg* 1933; 17:517-535.
53. Allen TR. Common colds in Antarctica. *J Hyg (Camb)* 1973; 71:649-56.
54. Monto AS. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:S58-64.
55. Jaakkola JJ, Heinonen OP. Shared office space and the risk of the common cold. *Eur J Epidemiol* 1995; 11:213-6.
56. Takkouche B, Regueira C, Gestal-Otero JJ. A cohort study of stress and the common cold. *Epidemiology* 2001; 12:345-9.
57. Cohen S, Tyrrell DA, Russell MA, Jarvis MJ, Smith AP. Smoking, alcohol consumption, and susceptibility to the common cold. *Am J Public Health* 1993; 83:1277-83.
58. Takkouche B, Regueira-Mendez C, Garcia-Closas R, Figueiras A, Gestal-Otero JJ, Hernan MA. Intake of wine, beer, and spirits and the risk of clinical common cold. *Am J Epidemiol* 2002; 155:853-8.
59. Takkouche B, Regueira-Mendez C, Garcia-Closas R, Figueiras A, Gestal-Otero JJ. Intake of vitamin C and zinc and risk of common cold: a cohort study. *Epidemiology* 2002; 13:38-44.
60. Openshaw PJ, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:541-55.

61. Woodland DL. Cell-mediated immunity to respiratory virus infections. *Curr Opin Immunol* 2003; 15:430-5.
62. Hacking D, Hull J. Respiratory syncytial virus--viral biology and the host response. *J Infect* 2002; 45:18-24.
63. Chandwani S, Borkowsky W, Krasinski K, Lawrence R, Welliver R. Respiratory syncytial virus infection in human immunodeficiency virus-infected children. *J Pediatr* 1990; 117:251-4.
64. Chakrabarti S, Collingham KE, Marshall T, et al. Respiratory virus infections in adult T cell-depleted transplant recipients: the role of cellular immunity. *Transplantation* 2001; 72:1460-3.
65. Winther B, Brofeldt S, Gronborg H, Mygind N, Pedersen M, Vejlsgaard R. Study of bacteria in the nasal cavity and nasopharynx during naturally acquired common colds. *Acta Otolaryngol* 1984; 98:315-20.
66. Putto A, Ruuskanen O, Meurman O. Fever in respiratory virus infections. *Am J Dis Child* 1986; 140:1159-63.
67. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? *JAMA* 2005; 293:987-97.
68. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1166-9.
69. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160:3243-7.
70. Ebell MH, White LL, Casault T. A systematic review of the history and physical examination to diagnose influenza. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17:1-5.

71. Neuzil KM, O'Connor TZ, Gorse GJ, Nichol KL. Recognizing influenza in older patients with chronic obstructive pulmonary disease who have received influenza vaccine. *Clin Infect Dis* 2003; 36:169-74.
72. Louie JK, Hacker JK, Gonzales R, et al. Characterization of viral agents causing acute respiratory infection in a San Francisco University Medical Center Clinic during the influenza season. *Clin Infect Dis* 2005; 41:822-8.
73. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33:792-6.
74. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001; 344:205-11.
75. Heikkinen T. The role of respiratory viruses in otitis media. *Vaccine* 2000; 19 Suppl 1:S51-5.
76. Puhakka T, Makela MJ, Alanen A, et al. Sinusitis in the common cold. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:403-8.
77. Gwaltney JM, Jr., Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994; 330:25-30.
78. El-Sahly HM, Atmar RL, Glezen WP, Greenberg SB. Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with "common cold" virus infections. *Clin Infect Dis* 2000; 31:96-100.
79. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr* 2003; 143:S112-7.
80. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307:982-6.
81. Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1999; 103:619-26.

82. Griffin MR, Coffey CS, Neuzil KM, Mitchel EF, Jr., Wright PF, Edwards KM. Winter viruses: influenza- and respiratory syncytial virus-related morbidity in chronic lung disease. *Arch Intern Med* 2002; 162:1229-36.
83. Gerberding JL, Morgan JG, Shepard JA, Kradin RL. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 9-2004. An 18-year-old man with respiratory symptoms and shock. *N Engl J Med* 2004; 350:1236-47.
84. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005; 352:1749-59.
85. Hamelin ME, Cote S, Laforce J, et al. Human metapneumovirus infection in adults with community-acquired pneumonia and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2005; 41:498-502.
86. Han LL, Alexander JP, Anderson LJ. Respiratory syncytial virus pneumonia among the elderly: an assessment of disease burden. *J Infect Dis* 1999; 179:25-30.
87. Chien JW, Johnson JL. Viral pneumonias. *Epidemic respiratory viruses*. *Postgrad Med* 2000; 107:41-2, 45-7, 51-2.
88. Oliveira EC, Marik PE, Colice G. Influenza pneumonia: a descriptive study. *Chest* 2001; 119:1717-23.
89. Peltola VT, McCullers JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:S87-97.
90. Peltola VT, Murti KG, McCullers JA. Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia. *J Infect Dis* 2005; 192:249-57.
91. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999; 354:847-52.

92. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:371-84.
93. Dowell SF, Anderson LJ, Gary HE, Jr., et al. Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. *J Infect Dis* 1996; 174:456-62.
94. Hierholzer JC. Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5:262-74.
95. Reed G, Jewett PH, Thompson J, Tollefson S, Wright PF. Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children < 5 years old. *J Infect Dis* 1997; 175:807-13.
96. Falsey AR, Criddle MC, Walsh EE. Detection of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus by reverse transcription polymerase chain reaction in adults with and without respiratory illness. *J Clin Virol* 2006; 35:46-50.
97. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350:443-50.
98. Louie JK, Yagi S, Nelson FA, et al. Rhinovirus outbreak in a long term care facility for elderly persons associated with unusually high mortality. *Clin Infect Dis* 2005; 41:262-5.
99. Gohd RS. The common cold. *N Engl J Med* 1954; 250:722-6; concl.
100. Hindiyyeh M, Hillyard DR, Carroll KC. Evaluation of the Prodesse Hexaplex multiplex PCR assay for direct detection of seven respiratory viruses in clinical specimens. *Am J Clin Pathol* 2001; 116:218-24.

101. Waris M, Ziegler T, Kivivirta M, Ruuskanen O. Rapid detection of respiratory syncytial virus and influenza A virus in cell cultures by immunoperoxidase staining with monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 1990; 28:1159-62.
102. Weinberg A, Zamora MR, Li S, Torres F, Hodges TN. The value of polymerase chain reaction for the diagnosis of viral respiratory tract infections in lung transplant recipients. *J Clin Virol* 2002; 25:171-5.
103. Gilbert LL, Dakhama A, Bone BM, Thomas EE, Hegele RG. Diagnosis of viral respiratory tract infections in children by using a reverse transcription-PCR panel. *J Clin Microbiol* 1996; 34:140-3.
104. Henkel JH, Aberle SW, Kundi M, Popow-Kraupp T. Improved detection of respiratory syncytial virus in nasal aspirates by seminested RT-PCR. *J Med Virol* 1997; 53:366-71.
105. Kehl SC, Henrickson KJ, Hua W, Fan J. Evaluation of the Hexaplex assay for detection of respiratory viruses in children. *J Clin Microbiol* 2001; 39:1696-701.
106. Mazzulli T, Peret TC, McGeer A, et al. Molecular characterization of a nosocomial outbreak of human respiratory syncytial virus on an adult leukemia/lymphoma ward. *J Infect Dis* 1999; 180:1686-9.
107. van Elden LJ, van Kraaij MG, Nijhuis M, et al. Polymerase chain reaction is more sensitive than viral culture and antigen testing for the detection of respiratory viruses in adults with hematological cancer and pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:177-83.
108. Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, Graffelman AW, van den Broek PJ, Claas EC. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2005; 41:345-51.

109. Falsey AR, Criddle MC, Walsh EE. Detection of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus by reverse transcription polymerase chain reaction in adults with and without respiratory illness. *J Clin Virol* 2005.
110. Liolios L, Jenney A, Spelman D, Kotsimbos T, Catton M, Wesselingh S. Comparison of a multiplex reverse transcription-PCR-enzyme hybridization assay with conventional viral culture and immunofluorescence techniques for the detection of seven viral respiratory pathogens. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2779-83.
111. Rovida F, Percivalle E, Zavattoni M, et al. Monoclonal antibodies versus reverse transcription-PCR for detection of respiratory viruses in a patient population with respiratory tract infections admitted to hospital. *J Med Virol* 2005; 75:336-47.
112. Falsey AR, Formica MA, Walsh EE. Diagnosis of respiratory syncytial virus infection: comparison of reverse transcription-PCR to viral culture and serology in adults with respiratory illness. *J Clin Microbiol* 2002; 40:817-20.
113. Englund J. Rapid diagnosis of respiratory virus infections in immunocompromised adults. *J Clin Microb* 1996; 34:1649-1653.
114. Hindiyyeh M, Goulding C, Morgan H, et al. Evaluation of BioStar FLU OIA assay for rapid detection of influenza A and B viruses in respiratory specimens. *J Clin Virol* 2000; 17:119-26.
115. Johnston SL, Bloy H. Evaluation of a rapid enzyme immunoassay for detection of influenza A virus. *J Clin Microbiol* 1993; 31:142-3.
116. Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD000247.

117. Saturno Hernandez PJ, Gascon Canovas JJ, Fonseca Miranda Y. ¿Es adecuada la atención médica en el catarro común? Resultado de un estudio de evaluación en 8 Centros de Salud. *Med Clin (Barc)* 1995; 104:521-5.
118. Almirante B. ¿Sabemos tratar el catarro común? *Med Clin (Barc)* 1995; 104:535-7.
119. Sperber SJ, Hendley JO, Hayden FG, Riker DK, Sorrentino JV, Gwaltney JM, Jr. Effects of naproxen on experimental rhinovirus colds. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 1992; 117:37-41.
120. Singh M. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001728.
121. Taverner D, Latte J, Draper M. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001953.
122. Gwaltney JM, Jr., Druce HM. Efficacy of brompheniramine maleate for the treatment of rhinovirus colds. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1188-94.
123. Gustafson LM, Proud D, Hendley JO, Hayden FG, Gwaltney JM, Jr. Oral prednisone therapy in experimental rhinovirus infections. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1009-14.
124. Puhakka T, Makela MJ, Malmstrom K, et al. The common cold: effects of intranasal fluticasone propionate treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:726-31.
125. Buckingham SC, Jafri HS, Bush AJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV) infection: effects on RSV quantity and clinical outcome. *J Infect Dis* 2002; 185:1222-8.

126. Douglas RM, Hemila H, D'Souza R, Chalker EB, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000980.
127. Marshall I. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001364.
128. Caruso TJ, Gwaltney JM, Jr. Treatment of the common cold with echinacea: a structured review. *Clin Infect Dis* 2005; 40:807-10.
129. Knight V. Echinacea treatment for the common cold. *Clin Infect Dis* 2005; 40:811-2.
130. Turner RB, Bauer R, Woelkart K, Hulsey TC, Gangemi JD. An evaluation of *Echinacea angustifolia* in experimental rhinovirus infections. *N Engl J Med* 2005; 353:341-8.
131. Tuset M, Martin-Conde MT, Miro JM, et al. Características de los fármacos antivirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21:433-57.
132. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005; 353:1363-73.
133. Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med* 2000; 343:1778-87.
134. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354:1277-82.
135. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999; 180:254-61.
136. Monto AS, Moulton AB, Sharp SJ. Effect of zanamivir on duration and resolution of influenza symptoms. *Clin Ther* 2000; 22:1294-305.

137. Rothberg MB, He S, Rose DN. Management of influenza symptoms in healthy adults. *J Gen Intern Med* 2003; 18:808-15.
138. Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN. Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Ann Intern Med* 2003; 139:321-9.
139. Blitz SG, Cram P, Chernew ME, Monto AS, Fendrick AM. Diagnostic testing or empirical neuraminidase inhibitor therapy for patients with influenza-like illness: what a difference a day makes. *Am J Manag Care* 2002; 8:221-7.
140. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000181.
141. Whimbey E, Champlin RE, Englund JA, et al. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16:393-9.
142. Diaz Pedroche C, Lizasoain M, Folgueira D, Giménez-Mesa E, Aguado JM. Fiebre y disnea en paciente con leucemia linfoblástica crónica en tratamiento con fludarabina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:61-63.
143. Bowden RA. Respiratory virus infections after marrow transplant: the Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Am J Med* 1997; 102:27-30; discussion 42-3.
144. Glanville AR, Scott AI, Morton JM, et al. Intravenous ribavirin is a safe and cost-effective treatment for respiratory syncytial virus infection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:2114-9.

145. Lewinsohn DM, Bowden RA, Mattson D, Crawford SW. Phase I study of intravenous ribavirin treatment of respiratory syncytial virus pneumonia after marrow transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2555-7.
146. Fleischer R, Laessig K. Safety and efficacy evaluation of pleconaril for treatment of the common cold. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1722.
147. Bordigoni P, Carret AS, Venard V, Witz F, Le Faou A. Treatment of adenovirus infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1290-7.
148. Mann D, Moreb J, Smith S, Gian V. Failure of intravenous ribavirin in the treatment of invasive adenovirus infection following allogeneic bone marrow transplantation: a case report. *J Infect* 1998; 36:227-8.
149. Treanor J. Influenza vaccine--outmaneuvering antigenic shift and drift. *N Engl J Med* 2004; 350:218-20.
150. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2005; 54:1-40.
151. Girard MP, Cherian T, Pervikov Y, Kieny MP. A review of vaccine research and development: Human acute respiratory infections. *Vaccine* 2005; 23:5708-24.
152. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N Engl J Med* 2004; 350:896-903.
153. Izurieta HS, Haber P, Wise RP, et al. Adverse events reported following live, cold-adapted, intranasal influenza vaccine. *JAMA* 2005; 294:2720-5.
154. Monto AS. The role of antivirals in the control of influenza. *Vaccine* 2003; 21:1796-800.

155. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:748-54.
156. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1282-9.
157. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et al. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 2002; 186:1582-8.
158. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004; 189:440-9.
159. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Jr., Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:31-5.
160. Peters PH, Jr., Gravenstein S, Norwood P, et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1025-31.
161. Kashiwagi S, Kudoh S, Watanabe A, Yoshimura I. [Efficacy and safety of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir for prophylaxis against influenza--placebo-controlled double-blind multicenter phase III trial]. *Kansenshogaku Zasshi* 2000; 74:1062-76.
162. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341:1336-43.

163. Monto AS, Rotthoff J, Teich E, et al. Detection and control of influenza outbreaks in well-vaccinated nursing home populations. *Clin Infect Dis* 2004; 39:459-64.
164. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 326:1235.
165. Esteban C, Sanz J, Baldominos G, et al. Zanamivir. En: Villa Alcázar LF, ed. *Medimecum. Guía de Terapia Farmacológica* 2005. Barcelona: Adis Internacional, 2005:488.
166. Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000530.
167. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics* 1998; 102:531-7.
168. Horcajada JP, Pumarola T, Martinez JA, et al. A nosocomial outbreak of influenza during a period without influenza epidemic activity. *Eur Respir J* 2003; 21:303-7.
169. Abdallah A, Rowland KE, Schepetiuk SK, To LB, Bardy P. An outbreak of respiratory syncytial virus infection in a bone marrow transplant unit: effect on engraftment and outcome of pneumonia without specific antiviral treatment. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32:195-203.

170. Whimbey E, Elting LS, Couch RB, et al. Influenza A virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13:437-40.
171. Ljungman P, Gleaves CA, Meyers JD. Respiratory virus infection in immunocompromised patients. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4:35-40.
172. Jones BL, Clark S, Curran ET, et al. Control of an outbreak of respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *J Hosp Infect* 2000; 44:53-7.
173. Harrington RD, Hooton TM, Hackman RC, et al. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis* 1992; 165:987-93.
174. Diaz Pedroche C, Lizasoain M, López Medrano F, et al. Brote nosocomial de gripe en pacientes hematológicos de alto riesgo. Eficacia de las medidas de control y del uso de zanamivir. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:10-13.
175. Morales R, Kirkpatrick M, Browne B, Emovon O. Respiratory syncytial virus pneumonia in an adult renal transplant patient: an unexpected nosocomial infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:548-50.
176. Malavaud S, Malavaud B, Sandres K, et al. Nosocomial outbreak of influenza virus A (H3N2) infection in a solid organ transplant department. *Transplantation* 2001; 72:535-7.
177. Pohl C, Green M, Wald ER, Ledesma-Medina J. Respiratory syncytial virus infections in pediatric liver transplant recipients. *J Infect Dis* 1992; 165:166-9.
178. Mauch TJ, Bratton S, Myers T, Krane E, Gentry SR, Kashtan CE. Influenza B virus infection in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatrics* 1994; 94:225-9.

179. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53:1-36.
180. Bradley SF. Prevention of influenza in long-term-care facilities. Long-Term-Care Committee of the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:629-37.
181. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001:392-421.
182. Raad I, Abbas J, Whimbey E. Infection control of nosocomial respiratory viral disease in the immunocompromised host. *Am J Med* 1997; 102:48-52; discussion 53-4.
183. Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the "Cold War" has not ended. *Clin Infect Dis* 2000; 31:590-6.
184. Stott DJ, Kerr G, Carman WF. Nosocomial transmission of influenza. *Occup Med (Lond)* 2002; 52:249-53.
185. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:93-7.
186. Garcia de Codes Ilario A, Arrazola Martinez Mdel P, de Juanes Pardo JR, Sanz Gallardo MI, Jaen Herreros F, Lago Lopez E. Vacunación frente a la gripe en

- trabajadores de un hospital general. Estrategias para incrementar su cobertura. *Med Clin (Barc)* 2004; 123:532-4.
187. National Foundation for Infectious Diseases. Call to action: influenza immunization among health-care workers 2003. Bethesda, MD: National Foundation for Infectious Diseases, 2003. Accesible en: <http://www.nfid.org>.
188. Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:357-64.
189. Trampuz A, Prabhu RM, Smith TF, Baddour LM. Avian influenza: a new pandemic threat? *Mayo Clin Proc* 2004; 79:523-30; quiz 530.
190. Hoft DF, Belshe RB. The genetic archaeology of influenza. *N Engl J Med* 2004; 351:2550-1.
191. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353:1374-85.
192. Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350:1179-88.
193. Casas I, Pozo F. Síndrome respiratorio agudo grave, gripe aviar e infección por metapneumovirus humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:438-47.
194. Datos de la Organización Mundial de la Salud. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_01_25/en/index.html.
195. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005; 352:333-40.
196. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1953-66.

197. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1967-76.
198. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348:1977-85.
199. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348:1986-94.
200. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003; 348:1995-2005.
201. David DS, Millian SJ, Whitsell JC, et al. Viral syndromes and renal homograft rejection. *Ann Surg* 1972; 175:257-9.
202. Schweizer RT, Bartus SA, Foster JH. Decreased function of a renal transplant after influenza virus infection. *Am J Surg* 1975; 129:696-7.
203. Karalakupasingam R, Schacht RA, Lansing AM, Raff MJ. Influenza virus pneumonia after renal transplant. *Postgrad Med* 1977; 62:164-7.
204. Keane WR, Helderman JH, Luby J, Gailiunas P, Hull AR, Kokko JP. Epidemic renal transplant rejection associated with influenza A victoria. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1978; 8:232-6.
205. Solomon LR, Raftery AT, Mallick NP, Johnson RW, Longson M. Respiratory syncytial virus infection following renal transplantation. *J Infect* 1981; 3:280-2.
206. Beyer WE, Diepersloot RJ, Masurel N, Simoons ML, Weimar W. Double failure of influenza vaccination in a heart transplant patient. *Transplantation* 1987; 43:319.

207. Sinnott JTt, Cullison JP, Sweeney MS, Hammond M, Holt DA. Respiratory syncytial virus pneumonia in a cardiac transplant recipient. *J Infect Dis* 1988; 158:650-1.
208. Englund JA, Sullivan CJ, Jordan MC, Dehner LP, Vercellotti GM, Balfour HH, Jr. Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Ann Intern Med* 1988; 109:203-8.
209. Aschan J, Ringden O, Ljungman P, Andersson J, Lewensohn-Fuchs I, Forsgren M. Influenza B in transplant patients. *Scand J Infect Dis* 1989; 21:349-50.
210. Herzog KD, Dunn SP, Langham MR, Jr., Marmon LM. Association of parainfluenza virus type 3 infection with allograft rejection in a liver transplant recipient. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:534-6.
211. Peigue-Lafeuille H, Gazuy N, Mignot P, Deteix P, Beytout D, Baguet JC. Severe respiratory syncytial virus pneumonia in an adult renal transplant recipient: successful treatment with ribavirin. *Scand J Infect Dis* 1990; 22:87-9.
212. Salt A, Sutehall G, Sargaison M, et al. Viral and toxoplasma gondii infections in children after liver transplantation. *J Clin Pathol* 1990; 43:63-7.
213. Panuska JR, Hertz MI, Taraf H, Villani A, Cirino NM. Respiratory syncytial virus infection of alveolar macrophages in adult transplant patients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:934-9.
214. Albat B, Chanez P, Wintrebert P, Michel FB, Godard P, Thevenet A. [Influenza following heart transplantation in a patient, an unusual cause of viral pneumonia]. *Presse Med* 1993; 22:174.
215. Apalsch AM, Green M, Ledesma-Medina J, Nour B, Wald ER. Parainfluenza and influenza virus infections in pediatric organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995; 20:394-9.

216. Berbari N, Johnson DH, Cunha BA. Respiratory syncytial virus pneumonia in a heart transplant recipient presenting as fever of unknown origin diagnosed by gallium scan. *Heart Lung* 1995; 24:257-9.
217. Embrey RP, Geist LJ. Influenza A pneumonitis following treatment of acute cardiac allograft rejection with murine monoclonal anti-CD3 antibody (OKT3). *Chest* 1995; 108:1456-9.
218. Cobian L, Houston S, Greene J, Sinnott JT. Parainfluenza virus respiratory infection after heart transplantation: successful treatment with ribavirin. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1040-1.
219. Miller RB, Chavers BM. Respiratory syncytial virus infections in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:213-5.
220. Krinzman S, Basgoz N, Kradin R, et al. Respiratory syncytial virus-associated infections in adult recipients of solid organ transplants. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17:202-10.
221. Shetty AK, Gans HA, So S, Millan MT, Arvin AM, Gutierrez KM. Intravenous ribavirin therapy for adenovirus pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:69-73.
222. Vilchez RA, Fung JJ, Kusne S. Influenza A myocarditis developing in an adult liver transplant recipient despite vaccination: a case report and review of the literature. *Transplantation* 2000; 70:543-5.
223. Duchini A, Hendry RM, Redfield DC, Pockros PJ. Influenza infection in patients before and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6:531-42.
224. Malcolm E, Arruda E, Hayden FG, Kaiser L. Clinical features of patients with acute respiratory illness and rhinovirus in their bronchoalveolar lavages. *J Clin Virol* 2001; 21:9-16.

225. Gavin PJ, Katz BZ. Intravenous ribavirin treatment for severe adenovirus disease in immunocompromised children. *Pediatrics* 2002; 110:e9.
226. Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2002; 2:287-91.
227. Wright JJ, O'Driscoll G. Treatment of parainfluenza virus 3 pneumonia in a cardiac transplant recipient with intravenous ribavirin and methylprednisolone. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:343-6.
228. DeFabritus AM, Riggio RR, David DS, Senterfit LB, Cheigh JS, Stenzel KH. Parainfluenza type 3 in a transplant unit. *Jama* 1979; 241:384-6.
229. Ljungman P, Andersson J, Aschan J, et al. Influenza A in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1993; 17:244-7.
230. Briggs JD, Timbury MC, Paton AM, Bell PR. Viral infection and renal transplant rejection. *Br Med J* 1972; 4:520-2.
231. Krech U, Jung M, Price PC, Thiel G, Sege D, Reutter F. Virus infections in renal transplant recipients. *Z Immunitätsforsch Exp Klin Immunol* 1975; 148:341-55.
232. Gabriel R, Selwyn S, Brown D, et al. Virus infections and acute renal transplant rejection. *Nephron* 1976; 16:282-6.
233. Armstrong JA, Evans AS, Rao N, Ho M. Viral infections in renal transplant recipients. *Infect Immun* 1976; 14:970-5.
234. Breinig MK, Zitelli B, Starzl TE, Ho M. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and other viral infections in children after liver transplantation. *J Infect Dis* 1987; 156:273-9.
235. Singhal S, Muir DA, Ratcliffe DA, et al. Respiratory viruses in adult liver transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68:981-4.

236. Roghmann M, Ball K, Erdman D, Lovchik J, Anderson LJ, Edelman R. Active surveillance for respiratory virus infections in adults who have undergone bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32:1085-8.
237. van Kraaij MG, van Elden LJ, van Loon AM, et al. Frequent detection of respiratory viruses in adult recipients of stem cell transplants with the use of real-time polymerase chain reaction, compared with viral culture. *Clin Infect Dis* 2005; 40:662-9.
238. Lumbreras C LC. Infección vírica en el receptor de un trasplante de hígado. En: Aguado JM, ed. *Infecciones en pacientes trasplantados*. Madrid: Elsevier España, S.A., 2004:413-444.
239. Whimbey EE EJ. Community respiratory virus infections in transplant recipients. En: Bowden RA LP, Paya CV, ed. *Transplant infections*. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers, 1998:295-308.
240. EE EJW. Community-acquired respiratory viruses after hemopoietic stem cell or solid organ transplantation. En: Bowden RA LP, Paya CV, ed. *Transplant Infections*. Filadelfia: Lippincott Williams&Wilkins, 2003:375-398.
241. Ison MG, Hayden FG. Viral infections in immunocompromised patients: what's new with respiratory viruses? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15:355-67.
242. Community-acquired respiratory viruses. *Am J Transplant* 2004; 4 Suppl 10:105-9.
243. Zaia, JA. Infections in organ transplant recipients. En: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, ed. *Clinical Virology*. Washington: ASM Press, 2002:79-100.

244. Munoz FM, Galasso GJ, Gwaltney JM, Jr., et al. Current research on influenza and other respiratory viruses: II international symposium. *Antiviral Res* 2000; 46:91-124.
245. Slifkin M, Doron S, Snyderman DR. Viral prophylaxis in organ transplant patients. *Drugs* 2004; 64:2763-92.
246. Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *Clin Infect Dis* 2001; 33:629-40.
247. Nota de Prensa del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Accesible en: http://www.h12o.es/publica_docu/notas_prensa/20030205_trasplantes.pdf.
248. Carrasco JL. Apéndice. El método estadístico en la investigación clínica. Madrid: Editorial Ciencia 3, S.A., 1989:520-521.
249. Betts RF. Upper respiratory tract infections. En: Betts RF, Chapman SW, Penn RL, ed. Reese and Betts' practical approach to infectious diseases. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:251-268.
250. Penn RL. Lower respiratory tract infections (including tuberculosis). En: Betts RF, Chapman SW, Penn RL, ed. Reese and Betts' practical approach to infectious diseases. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:295- 371.
251. Willett LR, Carson JL, Williams JW, Jr. Current diagnosis and management of sinusitis. *J Gen Intern Med* 1994; 9:38-45.
252. Nutting PA, Main DS, Fischer PM, et al. Toward optimal laboratory use. Problems in laboratory testing in primary care. *JAMA* 1996; 275:635-9.
253. Treuhaft MW, Soukup JM, Sullivan BJ. Practical recommendations for the detection of pediatric respiratory syncytial virus infections. *J Clin Microbiol* 1985; 22:270-3.

254. Heikkinen T, Marttila J, Salmi AA, Ruuskanen O. Nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for isolation of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2002; 40:4337-9.
255. Thomas G McGinn JD, SK Ahlawat, BH Mobo, JP Wisnivesky. Validation and modification of streptococcal pharyngitis clinical predictors rules. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:289-293.
256. J Fan KH, LL Savatski. Rapid simultaneous diagnosis of infections with Respiratory Syncytial Viruses A and B, Influenza viruses A and B, and Human Parainfluenza virus types 1,2, and 3 by multiplex quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction-enzyme hybridization assay (Hexaplex). *Clin Infect Dis* 1998; 26:1397-1402.
257. Instituto Nacional de Meteorología. Accesible en: www.inm.es.
258. Informe: Temporada de Gripe 2002/2003 en la Comunidad de Madrid. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid* 2003; 9:50-57.
259. Monto AS, Webster A, Keene O. Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 Suppl B:23-9.
260. Lalezari J, Campion K, Keene O, Silagy C. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2001; 161:212-7.
261. Nordstrom BL, Sung I, Suter P, Szneke P. Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:761-8.

262. Machado CM, Boas LS, Mendes AV, et al. Use of Oseltamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34:111-4.
263. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289:179-86.
264. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Risk factors for lower respiratory complications of rhinovirus infections in elderly people living in the community: prospective cohort study. *BMJ* 1996; 313:1119-23.
265. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. *BMJ* 1997; 315:1060-4.
266. Cisneros JM, Munoz P, Torre-Cisneros J, et al. Pneumonia after heart transplantation: a multi-institutional study. Spanish Transplantation Infection Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27:324-31.
267. Rizk NW, Faul JL. Diagnosis and natural history of pulmonary infections in transplant recipients. *Chest* 2000; 117:303-5.
268. Martino R, Ramila E, Rabella N, et al. Respiratory virus infections in adults with hematologic malignancies: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1-8.
269. Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28:479-84.

270. Wright PF, Karron RA, Belshe RB, et al. Evaluation of a live, cold-passaged, temperature-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy. *J Infect Dis* 2000; 182:1331-42.
271. Falsey AR, Walsh EE. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus subunit vaccine (PF-2) in ambulatory adults over age 60. *Vaccine* 1996; 14:1214-8.
272. Karron RA, Wright PF, Belshe RB, et al. Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants. *J Infect Dis* 2005; 191:1093-104.
273. Welliver RC. Detection, pathogenesis, and therapy of respiratory syncytial virus infections. *Clin Microbiol Rev* 1988; 1:27-39.
274. Hicks KL, Chemaly RF, Kontoyiannis DP. Common community respiratory viruses in patients with cancer: more than just "common colds". *Cancer* 2003; 97:2576-87.
275. Zeldin GA, Maygers J, Klein A, Thuluvath PJ. Vaccination, screening for malignancy, and health maintenance of the liver transplant recipient. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32:148-50.
276. Formiga F, Lopez Soto A, Masanes F, Pujol R. Escasa cumplimentación de la vacunación antigripal en pacientes nonagenarios. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:117-8.
277. Vacunación de Adultos 2004. Documento de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo. Accesible en: www.msc.es.
278. Connolly J, Douglas J, Kumar R, et al. Letter: Influenza virus vaccination and renal transplant rejection. *Br Med J* 1974; 1:638.

279. Blumberg EA, Fitzpatrick J, Stutman PC, Hayden FG, Brozena SC. Safety of influenza vaccine in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17:1075-80.
280. Kobashigawa JA, Warner-Stevenson L, Johnson BL, et al. Influenza vaccine does not cause rejection after cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25:2738-9.
281. Magnani G, Falchetti E, Pollini G, et al. Safety and efficacy of two types of influenza vaccination in heart transplant recipients: a prospective randomised controlled study. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:588-92.
282. Lawal A, Basler C, Branch A, Gutierrez J, Schwartz M, Schiano TD. Influenza vaccination in orthotopic liver transplant recipients: absence of post administration ALT elevation. *Am J Transplant* 2004; 4:1805-9.
283. Mauch TJ, Crouch NA, Freese DK, Braunlin EA, Dunn DL, Kashtan CE. Antibody response of pediatric solid organ transplant recipients to immunization against influenza virus. *J Pediatr* 1995; 127:957-60.
284. Admon D, Engelhard D, Strauss N, Goldman N, Zakay-Rones Z. Antibody response to influenza immunization in patients after heart transplantation. *Vaccine* 1997; 15:1518-22.
285. Dengler TJ, Strnad N, Buhning I, et al. Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation. *Transplantation* 1998; 66:1340-7.
286. Fraund S, Wagner D, Pethig K, Drescher J, Girsadies OE, Haverich A. Influenza vaccination in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18:220-5.

287. Kimball P, Verbeke S, Flattery M, Rhodes C, Tolman D. Influenza vaccination does not promote cellular or humoral activation among heart transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69:2449-51.
288. Blumberg EA, Albano C, Pruett T, et al. The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996; 22:295-302.
289. Mack DR, Chartrand SA, Ruby EI, Antonson DL, Shaw BW, Jr., Heffron TG. Influenza vaccination following liver transplantation in children. *Liver Transpl Surg* 1996; 2:431-7.
290. Burbach G, Bienzle U, Stark K, et al. Influenza vaccination in liver transplant recipients. *Transplantation* 1999; 67:753-5.
291. Soesman NM, Rimmelzwaan GF, Nieuwkoop NJ, et al. Efficacy of influenza vaccination in adult liver transplant recipients. *J Med Virol* 2000; 61:85-93.
292. Duchini A, Hendry RM, Nyberg LM, Viernes ME, Pockros PJ. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7:311-3.
293. Mazzone PJ, Mossad SB, Mawhorter SD, Mehta AC, Schilz RJ, Maurer JR. The humoral immune response to influenza vaccination in lung transplant patients. *Eur Respir J* 2001; 18:971-6.
294. Carroll RN, Marsh SD, O'Donoghue EP, Breeze DC, Shackman R. Response to influenza vaccine by renal transplant patients. *Br Med J* 1974; 2:701-3.
295. Pabico RC, Douglas RG, Betts RF, McKenna BA, Freeman RB. Antibody response to influenza vaccination in renal transplant patients: correlation with allograft function. *Ann Intern Med* 1976; 85:431-6.

296. Stiver HG, Graves P, Meiklejohn G, Schroter G, Eickhoff TC. Impaired serum antibody response to inactivated influenza A and B vaccine in renal transplant recipients. *Infect Immun* 1977; 16:738-41.
297. Kumar SS, Ventura AK, VanderWerf B. Influenza vaccination in renal transplant recipients. *JAMA* 1978; 239:840-2.
298. Briggs WA, Rozek RJ, Migdal SD, et al. Influenza vaccination in kidney transplant recipients: cellular and humoral immune responses. *Ann Intern Med* 1980; 92:471-7.
299. Huang KL, Armstrong JA, Ho M. Antibody response after influenza immunization in renal transplant patients receiving cyclosporin A or azathioprine. *Infect Immun* 1983; 40:421-4.
300. Versluis DJ, Beyer WE, Masurel N, Wenting GJ, Weimar W. Impairment of the immune response to influenza vaccination in renal transplant recipients by cyclosporine, but not azathioprine. *Transplantation* 1986; 42:376-9.
301. Grekas D, Alivannis P, Kiriazopoulou V, et al. Influenza vaccination on renal transplant patients is safe and serologically effective. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31:553-6.
302. Edvardsson VO, Flynn JT, Deforest A, et al. Effective immunization against influenza in pediatric renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1996; 10:556-60.
303. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P, et al. Influenza virus immunization effectivity in kidney transplant patients subjected to two different triple-drug therapy immunosuppression protocols: mycophenolate versus azathioprine. *Transplantation* 2000; 69:436-9.

304. Wyzgal J, Brydak LB, Zygiel D, Paczek L, Rowinski W, Grochowicki T. Study on efficacy of influenza vaccination in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2002; 34:572-5.
305. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331:778-84.
306. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123:518-27.
307. Gene J, Espinola A, Cabezas C, et al. Do knowledge and attitudes about influenza and its immunization affect the likelihood of obtaining immunization? *Fam Pract Res J* 1992; 12:61-73.
308. Dexter PR, Perkins SM, Maharry KS, Jones K, McDonald CJ. Inpatient computer-based standing orders vs physician reminders to increase influenza and pneumococcal vaccination rates: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292:2366-71.
309. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:167-73.
310. Corne JM, Marshall C, Smith S, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002; 359:831-4.
311. Walsh EE, Falsey AR, Hennessey PA. Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:791-5.

312. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in elderly persons. *J Infect Dis* 2004; 189:233-8.
313. Atmar RL, Guy E, Guntupalli KK, et al. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. *Arch Intern Med* 1998; 158:2453-9.
314. van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen ML, Bartelds AI, Peters MF, van der Plas SM, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2005; 41:490-7.
315. Wendt CH. Community respiratory viruses: organ transplant recipients. *Am J Med* 1997; 102:31-6.
316. Chakinala MM, Walter MJ. Community acquired respiratory viral infections after lung transplantation: clinical features and long-term consequences. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16:342-9.
317. Palmer SM, Jr., Henshaw NG, Howell DN, Miller SE, Davis RD, Tapson VF. Community respiratory viral infection in adult lung transplant recipients. *Chest* 1998; 113:944-50.
318. Matar LD, McAdams HP, Palmer SM, et al. Respiratory viral infections in lung transplant recipients: radiologic findings with clinical correlation. *Radiology* 1999; 213:735-42.
319. Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, et al. The epidemiology of parainfluenza virus infection in lung transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33:2004-8.
320. Garbino J, Gerbase MW, Wunderli W, et al. Lower respiratory viral illnesses: improved diagnosis by molecular methods and clinical impact. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1197-203.

321. Kumar D, Erdman D, Keshavjee S, et al. Clinical impact of community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant* 2005; 5:2031-6.

